



5718211634986683

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО - ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО - ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ШАПОВАЛ ЮЛІЯ СЕРГІЇВНА

УДК 618.14 + 618.19]-07-035-08-036.8

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОЄДНАНОЇ
ПАТОЛОГІЇ МАТКИ ТА МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ У ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

222 Медицина
22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Ю.С. Шаповал

Науковий керівник – **Луценко Наталія Степанівна**, доктор медичних наук,
професор.

Запоріжжя – 2025



5718211634986683

АНОТАЦІЯ

Шановал Ю.С. Оптимізація діагностики та лікування поєднаної патології матки та молочних залоз у жінок репродуктивного віку. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2025.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2025.

Робота виконана на базі КНП «Міський пологовий будинок №3» протягом 2016 – 2024 років. У дослідження включено 90 пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія та доброякісними захворюваннями молочних залоз.

Метою дисертації було оптимізувати та удосконалити діагностику і лікування у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія та розробити комплексну терапію доброякісних захворювань молочних залоз.

У дослідження включено 90 жінок віком від 18 до 47 років. Основну групу (30 пацієнток – 33,3% від загальної кількості пацієнток) склали хворі, у яких діагностували ГПЕ та доброякісні захворювання молочних залоз. Групу порівняння склали хворі, у яких діагностували ГПЕ без супутньої патології молочних залоз (30 пацієнток – 33,3%). До контрольної групи увійшло 30 здорових жінок.

Диференційна діагностика за віком показала, що гіперплазія ендометрія без атипії спостерігається у жінок раннього фертильного віку – 23,3 % та пізнього фертильного віку – 26,7 %, тоді як у хворих середнього фертильного віку цей показник становив 33,3 %. Скарги на кров'яністі виділення з піхви однаковою мірою спостерігалися як при розвитку ізольованої гіперплазії ендометрія, так і при поєднаній патології ГПЕ з розвитком мастопатії, проте



інтенсивність цих виділень була вища у пацієнток з поєднаною патологією ($P < 0,05$). Окрім того, у жінок з поєднаною гіперплазією ендометрія та мастопатією збільшувалася кількість мимовільних викиднів та знижувалася частота вагітностей та пологів.

Аналіз мікробіоти в зразках ендометрія пацієнток з ГПЕ та супутніми проліферативними процесами в молочних залозах показав дисбактеріальні порушення в ендометрії: спостерігалось зниження концентрації лактобацил, підвищення концентрації *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp. та виявлялися нові види мікроорганізмів – *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp.

За умов поєднаної патології ГПЕ з розвитком проліферативних процесів у молочних залозах виявлений суттєвіший ($P < 0,05$) гормональний дисбаланс естрадіолу і прогестерону. У групі з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією співвідношення прогестерон/естрадіол становило $0,576 \pm 0,081$ – при ГПЕ без атипії та $0,475 \pm 0,051$ – при атиповій гіперплазії ендометрія.

Рівні ФСГ і ЛГ характеризувалися відсутністю овуляторних піків та підвищенням їхньої концентрації в крові у фолікулярну стадію менструального циклу порівняно зі здоровими жінками. Ці зміни посилювалися у жінок з ГПЕ та супутньою мастопатією.

Встановлено, що на тлі підвищеного рівня ТТГ у пацієнток з ГПЕ спостерігається виражений гіпотиреоз, який посилювався при поєднаній патології ГПЕ з мастопатією. Експресія PR в клітинах строми ендометрія знижувалася в основній групі на 38,3 % – при гіперплазії ендометрія без атипії, на 46,3 % – при атиповій гіперплазії ендометрія та на 20,4 % – при поліпах ендометрія. Найвища експресія ER та найнижча експресія PR спостерігалася при атиповій гіперплазії ендометрія у пацієнток з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією.

D-статус пацієнток показав взаємозв'язок дефіциту вітаміну D, субклінічного гіпотиреозу з дисгормональними змінами статевих гормонів за умов ГПЕ, які посилюються при поєднаній патології у вигляді мастопатії.

Встановлено, що стан Т- і В-ланок імунної системи у жінок із ГПЕ і особливо з супутньою мастопатією характеризувався зменшенням кількості Т-клітин. При цьому підвищувався рівень натуральних кілерів. Вміст Т-ефекторів (CD⁸⁺-клітин), знижувався, поряд із зниженням рівня Т-хелперів.

Зниження співвідношення CD⁴⁺ до CD⁸⁺ клітин свідчило про порушення балансу між Т-хелперами і цитотоксичними Т-лімфоцитами. Ці зміни вказують на II ступінь імунних порушень. Такі зміни посилюються у жінок з ГПЕ і доброякісними захворюваннями молочних залоз.

Ефективність гормональних методів лікування ГПЕ без атипії висока, але все ще далека від бажаного. Крім того, консервативне лікування не є диференційованим та не враховує наявності поєднаної патології ендометрія.

Нами застосовані нові терапевтичні засоби. Для лікування гіперплазії ендометрія без атипії використовували медроксипрогестерон, а при атиповій гіперплазії ендометрія - медроксипрогестерон у комбінації з аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону – препаратом Дифереліном.

Після шестимісячного лікування спостерігалися все ще підвищенні рівні естрадіолу, проте рівень прогестерону наближався до показників контрольної групи. На 12-й місяць після початку лікування рівень прогестерону залишався на рівні контролю в обох групах пацієнток з ГПЕ. Однак, у пацієнток групи порівняння, яких лікували тільки медроксипрогестероном, рівень естрогену був вище контрольного показника, тоді як комплексне введення медроксипрогестерону та аналога гонадотропін-рилізінг-гормону призводило до нормалізації рівня естрогену в крові.

Запровадження різних схем лікування пацієнток з ГПЕ та доброякісними новоутвореннями молочних залоз показало, що ефективнішою схемою лікування була та, яка передбачала застосування Даназолу. У цієї групи пацієнток вже після шестимісячного застосування препарату знизились показники рівня естрадіолу та прогестерону у плазмі



крові. Застосування медроксипрогестерону показало, що після шестимісячного введення цього препарату рівень естрадіолу був вище, а рівень прогестерону був нижче показників здорових жінок. Стабілізація досліджуваних гормонів спостерігалася на 12-й місяць після початку терапії при обох схемах лікування.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше уточнено, що патогенетичні механізми розвитку ГПЕ та мастопатії у жінок репродуктивного віку пов'язані з гормональним дисбалансом гіпофізарно-яєчникової системи. Виявлено зв'язок між формою гіперплазії та рецепторним фенотипом ендометрія.

Встановлено, що у жінок із ГПЕ і доброякісними новоутвореннями молочних залоз спостерігаються порушення в імунологічному гомеостазі, яке характеризувалося дисбалансом субпопуляційного вмісту Т-клітин, зменшенням середніх значень кількості Т-лімфоцитів (CD^3+), Т-супресорів (CD^8+), Т-хелперів (CD^4+), що супроводжувалось зниженням коефіцієнту CD^4+/CD^8+ та свідчить про формування вторинного імунодефіциту.

Показано, що при розвитку в організмі жінки гіперплазії ендометрія ефективною схемою лікування є застосування медроксипрогестерону та аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону. У жінок, в організмі яких поряд з ГПЕ діагностовані доброякісні новоутворення молочних залоз, ефективним є застосування Даназолу.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано та обґрунтовано доцільність визначення гормонів репродуктивної і тиреоїдної панелей, а також рецепторів до естрогену і прогестерону для ранньої діагностики поєднаних патологій. Встановленні взаємозв'язки між гормональними порушеннями та станом клітинного і гуморального імунітету допоможуть виявити вид гіперплазії ендометрія та його зв'язок з розвитком доброякісних новоутворень молочних залоз, а також групу ризику щодо перебігу цих патологій та розвитку рецидивів. Застосування запропонованих



схем лікування дасть можливість в подальшому попередити виникнення рецидивів та модифікувати програму лікування з метою збереження фертильності.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею дисертанта. Автором самостійно проведено аналіз літератури по темі дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, узагальнено основні результати наукових досліджень, обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету, визначено завдання, а також підібрано і обґрунтовано вибір методів досліджень та їх обсяг для вирішення поставлених завдань, проведено підбір пацієнток з ГПЕ, їх загальноклінічне обстеження та динамічне спостереження, сформовано клінічні групи. Авторкою самостійно виконано статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано основні положення роботи та висновки, обґрунтовано практичні рекомендації. Самостійно написано усі розділи дисертації та підготовлено наукові праці до друку. У матеріалах написаних у співавторстві чужих матеріалів та ідей не використано.

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображено у 7 наукових працях – з них 5 у фахових виданнях України, з яких 2 статті входять до міжнародної наукометричної бази даних Scopus та 2 тезах в науково-практичних конференціях.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, мастопатія, ендометріоз, бактеріальний вагіноз, гормональний дисбаланс, клітинний і гуморальний імунітет, діагностика, лікування.

ANNOTATION

Shapoval Yu.S. Optimization of diagnostics and treatment of combined pathology of the uterus and mammary glands in women of reproductive age. Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 Health Care). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

The work was carried out on the basis of the KNP «City Maternity Hospital No. 3» during 2016 – 2024. The study included 90 patients with hyperplastic processes of the endometrium and benign diseases of the mammary glands.

The aim of the dissertation was to optimize and improve the diagnosis and treatment of patients with endometrial hyperplastic processes and to develop a comprehensive therapy for benign breast diseases.

The study included 90 women aged 18 to 47 years. The main group (30 patients – 33,3% of the total number of patients) consisted of patients diagnosed with GPE and benign breast diseases. The comparison group consisted of patients diagnosed with GPE without concomitant breast pathology (30 patients – 33,3%). The control group included 30 healthy women.

Differential diagnosis by age showed that endometrial hyperplasia without atypia is observed in women of early fertile age - 23.3% and late fertile age - 26.7%, while in patients of middle fertile age this indicator was 33.3%. Complaints of bloody vaginal discharge were equally observed both in the development of isolated endometrial hyperplasia and in the combined pathology of GPE with the development of mastopathy, but the intensity of these discharges was higher in patients with combined pathology ($P < 0,05$). In addition, in women with combined endometrial hyperplasia and mastopathy, the number of spontaneous miscarriages increased and the frequency of pregnancies and childbirth decreased.



Analysis of the microbiota in endometrial samples from patients with GPE and concomitant proliferative processes in the mammary glands showed dysbacterial disorders in the endometrium: a decrease in the concentration of lactobacilli was observed, an increase in the concentration of Enterobacteriaceae, Staphylococcus spp. and new species of microorganisms were detected - Prevotella spp., Mobiluncus spp.

In the conditions of combined pathology of GPE with the development of proliferative processes in the mammary glands, a more significant ($P < 0,05$) hormonal imbalance of estradiol and progesterone was detected. In the group with combined pathology of GPE and mastopathy, the progesterone/estradiol ratio was $0,576 \pm 0,081$ - with GPE without atypia and $0,475 \pm 0,051$ - with atypical endometrial hyperplasia.

FSH and LH levels were characterized by the absence of ovulatory peaks and an increase in their concentration in the blood in the follicular stage of the menstrual cycle compared with healthy women. These changes were intensified in women with GPE and concomitant mastopathy.

It was established that against the background of an increased level of TSH in patients with GPE, pronounced hypothyroidism was observed, which was intensified in the case of combined pathology of GPE with mastopathy. The expression of RR in endometrial stromal cells decreased in the main group by 38,3% - in endometrial hyperplasia without atypia, by 46,3% - in atypical endometrial hyperplasia and by 20,4% - in endometrial polyps. The highest expression of RR and the lowest expression of RR were observed in atypical endometrial hyperplasia in patients with combined pathology of GPE and mastopathy.

The D-status of patients showed the relationship of vitamin D deficiency, subclinical hypothyroidism with dishormonal changes in sex hormones under conditions of GPE, which are amplified in combined pathology in the form of mastopathy.



It was established that the state of T- and B-links of the immune system in women with GPE and especially with concomitant mastopathy was characterized by a decrease in the number of T-cells. At the same time, the level of natural killers increased. The content of T-effectors (CD^{8+} cells) decreased, along with a decrease in the level of T-helpers.

A decrease in the ratio of CD^{4+} to CD^{8+} cells indicated a violation of the balance between T-helpers and cytotoxic T-lymphocytes. These changes indicate the II degree of immune disorders. Such changes are exacerbated in women with GPE and benign breast diseases.

The effectiveness of hormonal methods of treating GPE without atypia is high, but still far from desired. In addition, conservative treatment is not differentiated and does not take into account the presence of associated endometrial pathology.

We used new therapeutic agents. For the treatment of endometrial hyperplasia without atypia, medroxyprogesterone was used, and for atypical endometrial hyperplasia, medroxyprogesterone in combination with an analogue of gonadotropin-releasing hormone - the drug Diferelin.

After six months of treatment, estradiol levels were still elevated, but progesterone levels were approaching those of the control group. At 12 months after the start of treatment, progesterone levels remained at control levels in both groups of patients with GPE. However, estrogen levels were higher in the comparison group, which was treated with medroxyprogesterone alone. The introduction of different treatment regimens for patients with HPE and benign breast tumors showed that the more effective treatment regimen was the one that included the use of Danazol. In this group of patients, after six months of use of the drug, the levels of estradiol and progesterone in the blood plasma decreased. The use of medroxyprogesterone showed that after six months of administration of this drug, the level of estradiol was higher, and the level of progesterone was lower



than in healthy women. Stabilization of the studied hormones was observed at the 12th month after the start of therapy in both treatment regimens.

Scientific novelty of the results obtained. For the first time, it was clarified that the pathogenetic mechanisms of the development of HPE and mastopathy in women of reproductive age are associated with hormonal imbalance of the pituitary-ovarian system. A connection between the form of hyperplasia and the receptor phenotype of the endometrium was revealed.

It was found that women with GPE and benign breast tumors have disturbances in immunological homeostasis, which was characterized by an imbalance in the subpopulation content of T cells, a decrease in the average values of the number of T lymphocytes (CD^{3+}), T suppressors (CD^{8+}), T helpers (CD^{4+}), which was accompanied by a decrease in the CD^{4+}/CD^{8+} ratio and indicates the formation of secondary immunodeficiency.

It has been shown that when endometrial hyperplasia develops in a woman's body, an effective treatment regimen is the use of medroxyprogesterone and gonadotropin-releasing hormone analogues. In women in whose body benign breast tumors are diagnosed along with GPE, the use of Danazol is effective.

Practical significance of the results obtained. The feasibility of determining reproductive and thyroid hormones, as well as estrogen and progesterone receptors for early diagnosis of combined pathologies is proposed and substantiated. Establishing the relationship between hormonal disorders and the state of cellular and humoral immunity will help to identify the type of endometrial hyperplasia and its relationship with the development of benign breast tumors, as well as the risk group for the course of these pathologies and the development of relapses. The use of the proposed treatment regimens will make it possible to further prevent relapses and modify the treatment program in order to preserve fertility.

Personal contribution of the applicant. The dissertation work is the personal work of the dissertation candidate. The author independently analyzed the



literature on the topic of the dissertation, carried out a patent and information search, summarized the main results of scientific research, justified the relevance of the chosen topic, formulated the goal, defined the tasks, and also selected and justified the choice of research methods and their scope to solve the tasks set, selected patients with GPE, conducted their general clinical examination and dynamic observation, formed clinical groups. The author independently performed statistical processing, analysis and generalization of the results obtained, formulated the main provisions of the work and conclusions, substantiated practical recommendations. All sections of the dissertation were written independently and scientific works were prepared for publication. The materials written in co-authorship did not use other people's materials and ideas.

Publications. The results of the dissertation work are reflected in 7 scientific works – 5 in the professional journals of Ukraine, of which 2 articles are included in the international scientometric database Scopus and 2 theses of scientific and practical conferences.

Keywords: *hyperplastic processes of the endometrium, mastopathy, endometriosis, bacterial vaginosis, hormonal imbalance, cellular and humoral immunity, diagnostics, treatment.*



СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, які відображають основні наукові результати дисертації

1. Шаповал Ю.С. Гормональний дисбаланс гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з гіперплазією ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022; 1(164); 2: 264-275. DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-264-275
2. Шаповал Ю.С. Експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів у стромі ендометрія жінок з різними видами гіперплазії ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022; 7; 3(37): 206-211. DOI: 10.26693/jmbs07.03.206
3. Shapoval Yu. State of cellular and humoral systemic immunity in women of reproductive age under the development of proliferative processes in the endometry of the uterus and breast glands. *Science Rise: Medical Science*. 2022; 3 (48): 21-26. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2022.257621>
4. Шаповал Ю. С. Доброякісні захворювання молочних залоз на тлі гіперпластичних процесів ендометрія. *Сучасні медичні технології*. 2021; 3: 52-57. [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.10](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.10)
5. Шаповал Ю.С. Ефективність гормонального лікування хворих з поєднаною патологією ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. *Сучасні медичні технології*. 2022; 4: 38-43. [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.7](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.7)
6. Шаповал Ю. С. Нова стратегія щодо лікування гіперпластичних процесів ендометрія з доброякісними новоутвореннями молочних залоз. The 6th International scientific and practical conference «*Current trends in scientific research development*»; 2025 Jan 16-18; BoScience Publisher, Boston, USA: 2025. p. 110-115.



571821163498683

7. Шаповал Ю. С. Особливості імунного статусу у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. The 5th International scientific and practical conference «*Science in the modern world: innovations and challenges*»; 2025 Jan 23-25, Perfect Publishing, Toronto, Canada: 2025. p. 73-80.



ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ДОБРОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	24
1.1 Етіологія і патогенез гіперпластичних процесів ендометрія і доброякісних новоутворень молочних залоз	24
1.1.1 Молекулярно-генетичні аспекти гіперпластичних процесів ендометрія	24
1.1.2 Етіопатогенез проліферативних процесів молочних залоз	35
1.1.3 Взаємозв'язок порушень гормонорегуляції молочних залоз з розвитком гіперплазії ендометрія	46
1.2 Методи діагностики гіперпластичних процесів ендометрія та доброякісних захворювань молочних залоз: переваги і недоліки	56
1.3 Сучасний погляд на проблему лікування гіперплазії ендометрія з поєднаною патологією молочних залоз	66
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	79
2.1 Клінічна характеристика хворих	79
2.2 Методи дослідження	87
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ І ДОБРОЯКІСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ	96
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ БІОХІМІЧНИХ І ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ І ДОБРОЯКІСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ	122



571821163498683

4.1 Аналіз гормональних порушень у жінок з поєднаною патологією ендометрія і молочних залоз	122
4.2 Стан клітинного і гуморального імунітету в пацієнток з поєднаною патологією. Маркери антиендотоксинової системи	155
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ТА ВІДДАЛЕННІ НАСЛІДКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ ТА МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ	171
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	183
ВИСНОВКИ	195
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	198
ДОДАТОК А Акти впровадження	228
ДОДАТОК Б Наукові праці, опубліковані за темою дисертації	236
ДОДАТОК В Відомості про апробацію результатів дисертації	237



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

- Akt – серин/треонін-специфічна протеїнкіназа
- b-FGF – фактор росту фібробластів
- COX – циклооксигеназа
- EMP2 – протеїн епітеліальної мембрани-2
- ER – рецептор естрогену
- HB-EGF – гепарин-зв’язуючий EGF-подібний фактор росту
- HIF1 α – фактор 1 α , індукований гіпоксією
- IGF-1 – інсуліноподібного фактора росту-1
- IL – інтерлейкін
- MED12 – ген субодиниці 12 медіаторного комплексу
- NF- κ B – ядерний фактор каппа В
- PR – рецептор прогестерону
- RANKL – активатор рецепторів ліганду карраВ ядерного фактора
- TGF β – трансформуючий фактор росту β
- TNF α – фактор некрозу пухлин α
- VEGF – фактор росту ендотелію судин
- АФК – активні форми кисню
- ГнРГ – гонадотропін-рилізінг гормон
- ГПЕ – гіперпластичні процеси ендометрія
- ІМТ – індекс маси тіла
- ЛГ – лютеїнізуючий гормон
- ММП – матриксні металлопротеїнази
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
- СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
- УЗД – ультразвукове дослідження
- ФСГ – фолікулостимулюючий гормон



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) займають одне з провідних місць у структурі гінекологічної патології жінок репродуктивного віку і є однією з найчастіших причин госпіталізації в гінекологічному стаціонарі. Ця патологія викликає дисфункціональні маткові кровотечі, порушення менструального циклу та анемію, проте особлива увага до ГПЕ пов'язана з високим ризиком злоякісної трансформації ендометрія. За даними Sorosky J.I. [1], за останні десятиліття захворюваність на рак ендометрія збільшилася на 21%. На думку багатьох авторів, ГПЕ не є передраковим захворюванням [2], проте загальновизнаною точкою зору є те, що рецидивні ГПЕ, а також їх поєднання з генітальною та соматичною патологією, значно підвищують ризик злоякісної трансформації ендометрія [2].

На тлі тенденції збільшення ризиків рецидиву ГПЕ все актуальнішою проблемою набуває розвиток доброякісних захворювань молочних залоз. Доброякісні захворювання молочних залоз відносяться до найпоширеніших захворювань репродуктивної сфери у жінок та включають великий спектр різних за етіологією, патогенезом, морфологією та клінічним проявом процесів. Відмінною особливістю структури молочної залози є нечітка різниця між фізіологічними та патологічними змінами. Це пов'язано з тим, що будова молочних залоз відрізняється широкою варіабельністю залежно від ряду факторів: віку, стану репродуктивної системи, гормонального гомеостазу, періоду менструального циклу та багатьох інших.

Найпоширенішим захворюванням молочних залоз є мастопатія, яка зустрічається у 30-80% жінок репродуктивного віку. У жінок до 30 років нерідко виникають фіброаденоми. Існують різні погляди на взаємозв'язок між доброякісними проліферативними захворюваннями молочної залози та раком. Одні з авторів доброякісні захворювання вважають етапами



канцерогенезу, інші відносять їх до фонові патології, що свідчить про наявність в організмі жінки факторів, що призводять до проліферативних змін у тканинах молочної залози. Ризик малігнізації при непроліферативних формах мастопатії становить менше 1%, при помірній проліферації – 2-4%, при вираженій проліферації з атипією клітин – 8-30%. На зрозумілими залишаються механізми розвитку доброякісних новоутворень молочних залоз на фоні ГПЕ [3].

Розвиток ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз обмежує можливості консервативного лікування гіперпластичних процесів матки і новоутворень молочних залоз у жінок репродуктивного віку. Гормональні та метаболічні зміни в організмі жінок з поєднаними захворюваннями репродуктивних органів роблять проблему вивчення цих аспектів вкрай актуальною з позицій пріоритетних напрямків передбачуваної, превентивної та персоніфікованої медицини [2].

Знання лікарями, насамперед гінекологами, етіопатогенезу, клінічних проявів, методів діагностики та принципів лікування ГПЕ у поєднанні з доброякісними захворюваннями молочних залоз є запорукою своєчасного виявлення та профілактики малігнізації цих новоутворень.

Розуміння механізмів та характеру розвитку ГПЕ і доброякісних захворювань молочних залоз, їх синхронічності та взаємовпливу цих процесів один на одного у жінок репродуктивного віку розвитку дозволить встановити ступінь трансформуючого процесу та виявити групу ризику щодо рецидивів, що дасть можливість вибрати відповідну схему лікування зі збереженням фертильності жінки. Таким чином, висока частота ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз, відсутність належної ефективності від гормональної терапії, а також ймовірність їх озлоякісності ставить проблему розвитку та патогенетичного лікування ГПЕ і мастопатії в ряд найважливіших сучасної медицини.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом наукових досліджень державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» (ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»), складовою частиною науково-дослідної теми кафедри акушерства та гінекології «Пацієнт-орієнтована тактика ведення жінок при дисгормональних порушеннях статевий сфери» (номер державної реєстрації: 0119U102732.) Тема дисертаційної роботи затверджена вченою радою ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», протокол №9 від 21.12.2021 р..

Мета дослідження. Оптимізувати та удосконалити діагностику і лікування у пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія та розробити комплексну терапію доброякісних захворювань молочних залоз.

Завдання дослідження.

1. З'ясувати характер розвитку гіперпластичних процесів ендометрія і доброякісних захворювань молочних залоз, їх синхронність та встановити взаємовплив цих процесів один на одного.

2. Уточнити характер гормональних порушень у жінок з поєднаною патологією молочних залоз та ендометрія.

3. Вивчити особливості зміни стану імунної системи у жінок з мастопатіями (в залежності від функціонального стану фагоцитів, активності Т- і В-клітинного та гуморального імунітету).

4. З'ясувати ступінь порушення в ендотоксин-антиендотоксинової системи у жінок з ДЗМЗ та патологією матки, стан детоксикаційних систем, що направлені на виведення ендотоксину.

5. Встановити видовий склад грамнегативної мікрофлори у жінок з мастопатіями шляхом проведення серологічного дослідження сироватки крові.



6. Визначити ефективність удосконаленого алгоритму лікування хворих з поєднаною патологією молочних залоз та ендометрія.

Предмет дослідження: клінічні та метаболічні зміни в організмі жінок репродуктивного віку з поєднаною патологією ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз.

Об'єкт дослідження: патогенетичні особливості перебігу ГПЕ за його коморбідності з доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

Обґрунтування вибору теми дослідження: клінічні та метаболічні зміни в організмі жінок репродуктивного віку з поєднаною патологією ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз.

Методи дослідження: загальноклінічні (оцінка стану здоров'я жінок, клінічні та анамнеситичні дані, УЗД, мамографія); гематологічний (дослідження периферичної крові); біохімічні (визначення рівнів гормонів репродуктивної і тиреоїдної панелей, маркерів антиендотоксинової системи, вмісту 25-гідроксивітаміну D (25OHD)), імунологічні (оцінка стану клітинного і гуморального імунітету), цитохімічні (дослідження грамнегативної мікрофлори), імунофенотипові (дослідження мембранних рецепторів до стероїдних гормонів), статистичні (математична обробка отриманих результатів).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше уточнено, що патогенетичні механізми розвитку ГПЕ та мастопатії у жінок репродуктивного віку пов'язані з гормональним дисбалансом гіпофізарно-яєчникової системи. Виявлено зв'язок між формою гіперплазії та рецепторним фенотипом ендометрія.

Встановлено, що у жінок із ГПЕ і доброякісними новоутвореннями молочних залоз спостерігаються порушення в імунологічному гомеостазі, яке характеризувалося дисбалансом субпопуляційного вмісту Т-клітин, який проявлявся зменшенням середніх значень кількості Т-лімфоцитів (CD^{3+}), Т-супресорів (CD^{8+}), Т-хелперів (CD^{4+}), що супроводжувалось зниженням



коефіцієнта CD^{4+}/CD^{8+} та свідчить про формування вторинного імунodefіциту.

Показано, що при розвитку в організмі жінки гіперплазії ендометрія ефективною схемою лікування є застосування медроксипрогестерону та аналогів гонадотропін-релізинг-гормону. У жінок, в організмі яких поряд з ГПЕ діагностовані доброякісні новоутворення молочних залоз, ефективним є застосування Даназолу.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано та обґрунтовано доцільність визначення гормонів репродуктивної і тиреоїдної панелей, а також рецепторів до естрогену і прогестерону для ранньої діагностики поєднаних патологій у репродуктивній системі (ГПЕ і доброякісних новоутворень молочних залоз). Встановленні взаємозв'язки між гормональними порушеннями та станом клітинного і гуморального імунітету допоможуть виявити вид гіперплазії ендометрія та його взаємозв'язку з розвитком доброякісних новоутворень молочних залоз, а також групу ризику щодо перебігу цих патологій та розвитку рецидивів. Застосування запропонованих нами схем лікування для нормалізації гормонального дисбалансу при ГПЕ і мастопатії дасть можливість в подальшому попередити виникнення рецидивів та модифікувати програму лікування з врахуванням індивідуальних особливостей пацієнток з метою збереження фертильності.

Результати дослідження використовуються в практичній діяльності гінекологічних відділень та жіночих консультацій КНП «Пологовий будинок № 4 ЗМР, Перинатального центру КНП «ЗОКДЛ» ЗОР, КНП «ОМЦРЛ» ЗОР, а також в освітньому процесі на кафедрі акушерства та гінекології ЗДМФУ, в освітньому процесі на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, в навчальному процесі кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, наукову роботу кафедри акушерства,



гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету, у навчальну роботу кафедри хірургії № 2 в матеріалах практичних занять при вивченні теми «Захворювання молочної залози. Клініка, діагностика, лікування» Полтавського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею дисертанта. Автором самостійно проведено аналіз літератури по темі дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, узагальнено основні результати наукових досліджень, які виконані фахівцями з цієї тематики, обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету, визначено завдання, а також підібрано і обґрунтовано вибір методів досліджень та їх обсяг для вирішення поставлених завдань, проведено підбір пацієнток з ГПЕ, їх загальноклінічне обстеження та динамічне спостереження, сформовано клінічні групи. Створено, виходячи з завдань дослідження, заповнено та проаналізовано індивідуальні карти пацієнтів, базу даних результатів обстеження хворих. Автором самостійно виконано статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано основні положення роботи та висновки, обґрунтовано практичні рекомендації. Самостійно написано усі розділи дисертації та підготовлено наукові праці до друку.

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження апробовано та висвітлено на чотирьох фахових науково-практичних конференціях: «*Новітні технології в акушерстві, гінекології та перинатології*» (Запоріжжя, 7-8 жовтня 2022 р.), XV науково-практичній конференції для молодих вчених «*Актуальні питання клінічної медицини*» (Запоріжжя, 19 листопада 2022 р.), The 6th International scientific and practical conference «*Current trends in scientific research development*» (January 16-18, 2025) BoScience Publisher, Boston, USA, The 5th International scientific and



571821163498683

practical conference «*Science in the modern world: innovations and challenges*» (January 23-25, 2025) Perfect Publishing, Toronto, Canada. 2025.

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр акушерства і гінекології; акушерства, гінекології і репродуктивної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України 14 березня 2025 року.

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображено в 7 наукових працях, з них 5 у фахових виданнях України, з яких 2 статті входять до міжнародної наукометричної бази даних Scopus та 2 тезах науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація у вигляді рукопису викладена українською мовою на 238 сторінках, містить анотацію, вступ, огляд літератури, 3-х розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації. Робота містить 15 таблиць, 39 рисунків. Список використаних джерел наукової літератури складається з 219 найменувань, з них 33 кирилицею та 186 латинецею.



РОЗДІЛ 1

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ДОБРОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ: ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Етіологія і патогенез гіперпластичних процесів ендометрія і доброякісних новоутворень молочних залоз

1.1.1 Молекулярно-генетичні аспекти гіперпластичних процесів ендометрія

Одним із факторів, що негативно впливають репродуктивну функцію у жінок є розвиток доброякісних пухлин матки, які знижують репродуктивний потенціал, працездатність та якість життя жінок [2]. В останні роки відзначається чітка тенденція до зростання частоти ендометріозу, щопосідає одне з провідних місць серед гінеко-логічних захворювань, негативно впливаючи на загальний стан, працездатність та якість життя жінки [3]. До гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) відносять різні варіанти гіперплазії та поліпи ендометрія [4]. За останнє десятиліття у багатьох країнах світу, зокрема й в Україні, відбувається підвищення частоти виникнення ГПЕ. Високим ризиком малігнізації ГПЕ, що особливо зростає в перименопаузальному періоді, обґрунтовують актуальність вивчення даної проблеми та розробку сучасних підходів до лікування цієї патології [3].

ГПЕ – найпоширеніша патологія тіла матки і у жінок репродуктивного віку, що проявляється нерівномірним, неінвазивним розростанням ендометріальних залоз з порушенням залозисто-стромального співвідношення в порівнянні з ендометрієм проліферативного типу, з його функціональними і морфологічними змінами. За даними [4, 5], ГПЕ



становлять 15-40% усієї гінекологічної патології. ГПЕ – порушення проліферації ендометріальних залоз, що є результатом безперервної естрогенної стимуляції ендометріальної тканини з відносною недостатністю врівноважуючих ефектів прогестерону [6]. Цей дисбаланс у гормональному середовищі можна спостерігати в ряді станів, коли причина надлишку естрогену або ендогенна, або екзогенна.

Для розуміння етіології і патогенезу ГПЕ розглянемо гістологічну структуру стінок матки. Ендометрій – внутрішній залозистий шар матки, який є динамічною тканиною, що проходить через серію змін (проліферація, секреція та менструація/випадання) під час менструального циклу в репродуктивному віці жінки [7]. Ця циклічна фаза включає складну взаємодію двох жіночих статевих гормонів, естрадіолу та прогестерону. Між ендометрієм і серозною оболонкою матки знаходиться міометрій, який складається із зовнішнього поздовжнього шару та внутрішнього циркулярного шару гладком'язових клітин (ГМК), а також підтримуючої стромальної та судинної тканини (Рисунок 1а, б) [6].

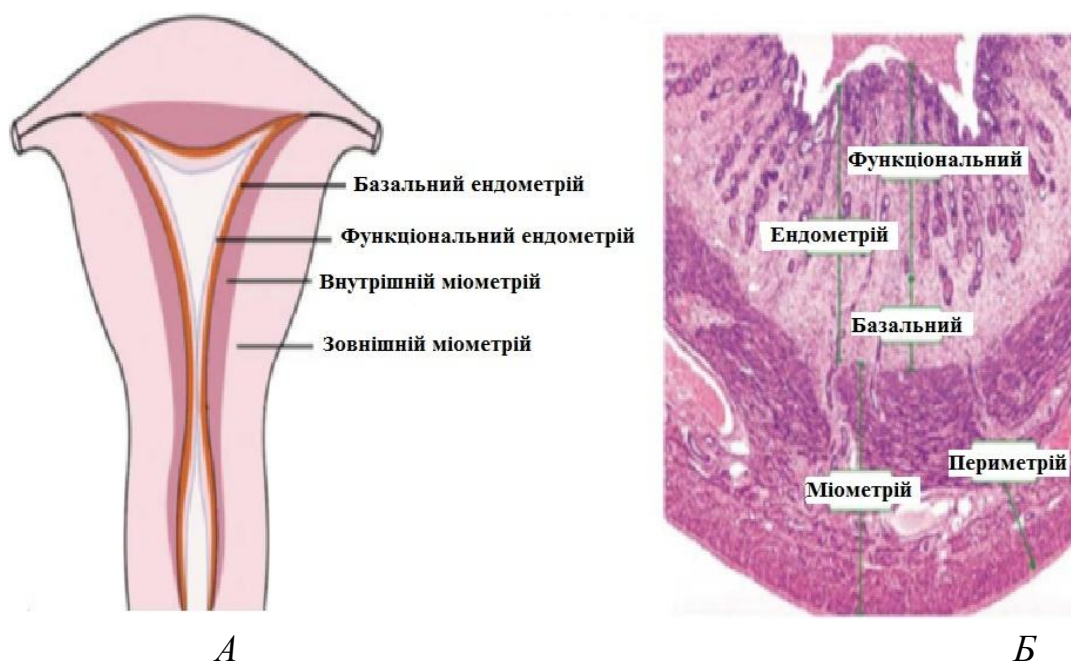


Рисунок 1.1 – Будова нормальної матки.

Примітка. *- А – вінцевий відділ нормальної матки; Б – зріз матки в товщину, зафарбованої гематоксилін-еозином.



Гістологічно шар ендометрія-міометрія являє собою слизово-м'язову поверхню без проміжної базальної мембрани, що помітно відрізняється від слизової оболонки інших органів (наприклад, кишечника). Оскільки базальний шар ендометрія безпосередньо контактує з міометрієм, то виникає питання про те, як ці шари зберігають свою унікальну структуру та функції, і як вони перехресно поєднані, і які наслідки впливають із пошкодженням одного або обох шарів матки [8].

Відносно недавно, за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), був ідентифікований субендометріальний шар міометрія, який називається «внутрішній міометрій» (ВМ) (Рисунок 1а) [6]. МРТ показує, що стінка матки складається з високосигнального ендометрія із середньою інтенсивністю сигналу – зовнішній міометрій (ЗМ) та ВМ – із низькою інтенсивністю сигналу (який ще називають «зоною з'єднання») [6]. Хоча під світловим мікроскопом немає гістологічної різниці між ВМ та ЗМ, їх ембріологічне походження, структура та фізіологічна роль помітно відрізняються. ВМ виникає з мюллерових проток, як і ендометрій, тоді як ЗМ має мезенхімальне походження [6].

Проліферації епітеліальних клітин ендометрія сприяє естроген, що призводить до потовщення матки, тоді як прогестерон сприяє диференціації епітеліальних клітин і секреторній фазі ендометріального циклу [9]. Тонка рівновага між проліферацією ендометрія і апоптозом підтримується за допомогою складного процесу, що включає ряд факторів, у тому числі гормональний баланс, молекулярні механізми, вплив зовнішнього середовища, вік тощо. Відхилення в цих факторах призводить до ряду аномалій ендометрія [10].

ГПЕ – це сукупність неправильних морфологічних змін, внаслідок яких спостерігається аномальна проліферація ендометріальних залоз, що призводить до збільшення співвідношення залози та стромы порівняно з ендометрієм в проліферативній фазі циклу [11]. Нефізіологічна, неінвазивна



проліферація ендометрія призводить до збільшення об'єму тканини ендометрія зі змінами архітектури залоз (форми і розміру). Проліферуючі залози при ГПЕ можуть сильно відрізнятися за розміром і формою, у результаті чого може спостерігатися цитологічна атипія (Рисунок 1.2) [12].

На Рисунок 1.2 показано різноманітність розмірів та форм ендометріальних залоз у межах спектру ураження ендометрія гіперплазією порівняно з проліферативним ендометрієм. Для опису таких уражень ендометрія використовують кілька різних термінів проліферації ендометрія, включаючи: «аденоматозна гіперплазія», «атипова гіперплазія» та «карцинома на місці» [13].

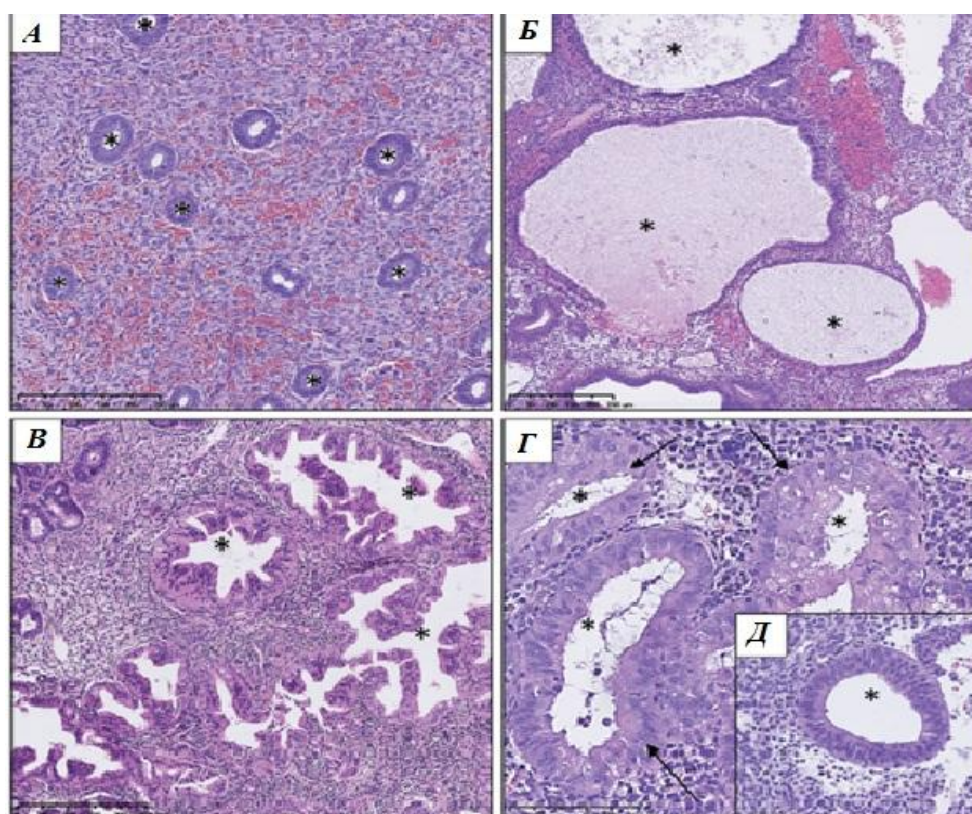


Рисунок 1.2 – Зрізи ендометрія, забарвлені гематоксиліном та еозином.

Примітка. *- А – проліферативний ендометрій; Б – гіперплазія без атипії (великі кістозно розширені залози); В – внутрішньоепітеліальна неоплазія ендометрія (різна та неправильна морфологія залоз); Г – цитологічна атипія всередині залоз (стрілка); Д – фенотипово «нормальний» зріз залози для порівняння;

* в просвіті – позначені залози.

Досліджено, що у більшості випадків ГПЕ розвиваються на тлі хронічної стимуляції ендометрія естрогенами без протидії прогестину, що виникає за дії ряду факторів (Рисунок 1.3) [12, 14].

Як видно з Рисунок 1.3 у патогенезі ГПЕ основне місце займає абсолютна або відносна гіперестрогенія, а також комплекс нейроендокринних та метаболічних порушень, таких як цукровий діабет [15], гіпертонічна хвороба [16], ожиріння [17]. Окрім того, не можна не враховувати і такі можливі порушення в системі гомеостазу, як гіпоталамічний синдром [18], патологія щитоподібної залози [19], синдром полікістозних яєчників (СПКЯ, синдром Штейна-Левенталю) [20], порушення функції печінки [21], які супроводжуються змінами в естрогеновому статусі.

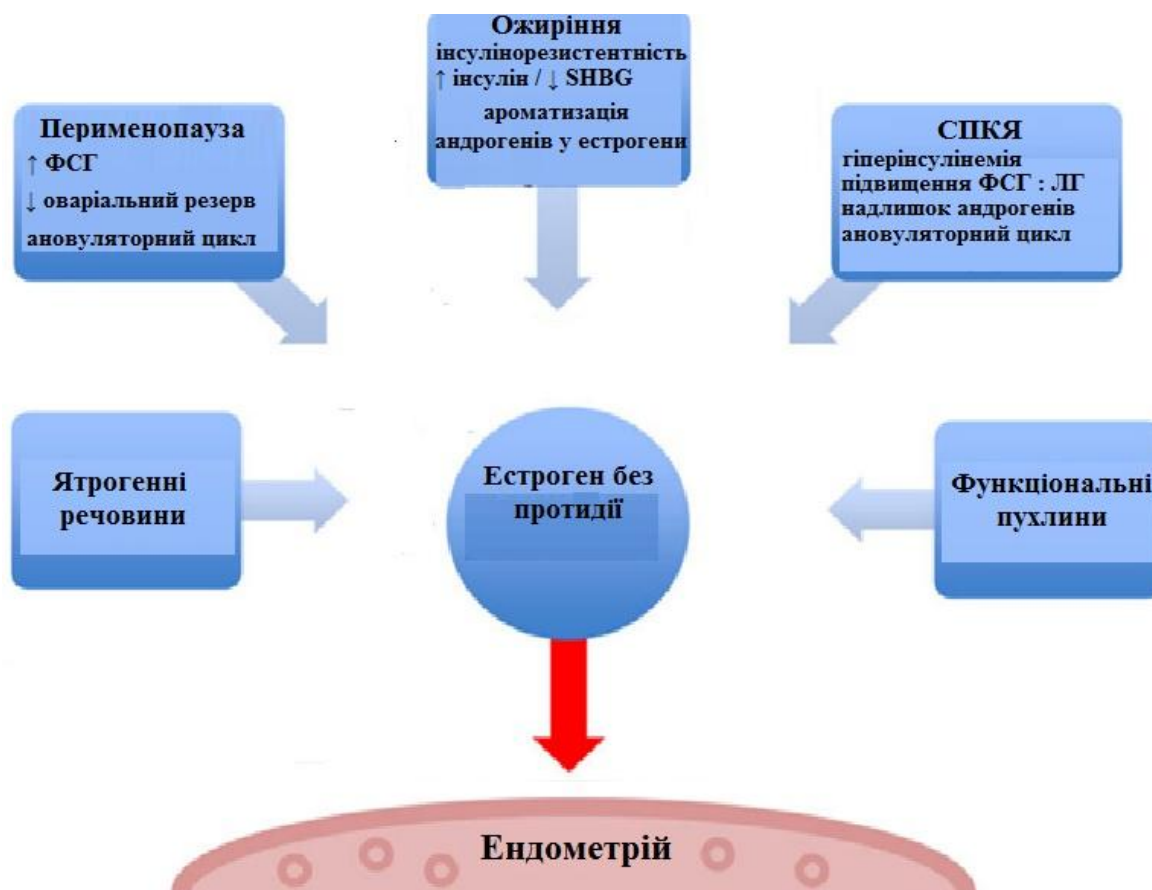


Рисунок 1.3 – Фактори, що сприяють естрогенній стимуляції ендометрія.

Примітка. *- SHBG - глобулін, що зв'язує статеві гормони; ФСГ – фолікулостимулюючий гормон; ФСГ:ЛГ – співвідношення фолікулостимулюючого гормону до лютеїнізуючого гормону; СПКЯ – синдром полікістозних яєчників.



Відомо, що ендогенна гіперестрогенія може бути зумовлена такими основними причинами: порушенням овуляції; гіперпластичними змінами у тканині яєчників, що супроводжуються підвищеною секрецією естрогенів та/або андрогенів; надмірною секрецією естрогенів екстрагонадного походження [22]. Велике значення в етіології та патогенезі ГПЕ має хронічна ановуляція, що призводить до стану абсолютної гіперестрогенії [23]. До причин хронічного ановуляторного синдрому відносять порушення механізмів регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [24]. ГПЕ може виникати у жінок з гіпофункцією яєчників, що характеризується недостатністю лютеїнової фази циклу і призводить до відносної гіперестрогенії. В результаті утворюється неповноцінне жовте тіло, яке продукує прогестерон у кількості, недостатній для повної секреторної трансформації ендометрія [23]. Чорненька Г.М. та ін. [25] показано, що морфологічній структурі ендометрія жінок репродуктивного віку притаманні не лише гістологічні, а й морфометричні відмінності. Отримані у цій роботі дані вказують на достовірну різницю морфометричних показників залоз слизової матки в проліферативній та секреторній фазах менструального циклу в нормі.

Особливу роль у генезі гіперестрогенії відводять надмірній позагонадній продукції естрогенів. Нециклічна продукція цих гормонів сприяє збільшенню концентрації попередника естрогенів – андростендіону. Крім індукування проліферації матки, естроген індукує морфометричні зміни в матці, що включають зміни типу просвітнього та залозистого епітелію, кількість і форму залоз, співвідношення залози та стромы та морфологію клітин епітелію [26, 27]. Подібний стан спостерігається при вродженій гіперплазії наднирників, синдромі полікістозних яєчників, андрогенпродукуючих пухлинах і при деяких варіантах синдрому Кушинга [28]. З віком у жировій тканині у жінок у 2-4 рази підвищується утворення естрогенів за рахунок збільшення рівня та активності ензиму ароматази [29].



Аналогічні значущі зміни метаболізму естрогенів відзначені в жінок репродуктивного віку при ожирінні. Це є результатом периферичної ароматизації попередників естрогенів, насамперед андростендіону, у жировій тканині [30]. Утворення естрогенів у жировій тканині у жінок за рахунок збільшення рівня та активності ензиму ароматази з віком підвищується в 1,5-2 рази, а при поєднанні з ожирінням у 3-4 рази [31]. Цих жінок відносять до групи ризику розвитку гіперплазії і, навіть раку, ендометрія [32]. Поряд з ожирінням як фактор ризику гіперпроліферації ендометрія розглядається і цукровий діабет, причому переважно другого типу [33].

Багаторічні дослідження показали провідну роль гіперестрогенії, у поєднанні з гіперінсулінемією/інсулінорезистентністю та надмірною продукцією естрогенів, для розвитку ГПЕ з подальшою трансформацією у новоутворення ендометрія [34].

Показано [35, 36], що під час прийому тамоксифену у крові підвищується концентрація естрогенів, збільшуються розміри фіброміоми матки, потовщується слизова оболонка матки, відзначається зростання ендометріальних поліпів. Препарат конкурентно взаємодіє з естрогеновими рецепторами, обмежуючи їх тканинний вплив. На фоні прийому тамоксифену підвищується канцерогенний ефект препарату на ендометрій [37].

Тривала дія естрогенів призводить до вираженої проліферації ендометрія, яка без урівноважуючої дії прогестерону прогресує до стану гіперплазії [7, 18]. ГПЕ, незважаючи на свою оборотність, здатні трансформуватися в атиповий варіант, який у свою чергу у 20-25% випадків схильний до переродження в аденокарциному [6, 38]. Причому ризик малігнізації ГПЕ у 2,5 рази вищий у жінок, менструальна функція яких закінчилася після 50 років, порівняно з жінками, менопауза у яких настала до 50 років. За наявності 3 факторів ризику – відсутність вагітностей, надмірна маса тіла та пізніше настання менопаузи – ризик розвитку аденокарциноми ендометрія зростає у 5 разів. Причому виникає перший патогенетичний



(гормонозалежний) варіант, який зустрічається у 60–70% випадків раку та характеризується хронічною гіперестрогенією. Другий варіант (автономний) відзначається у 30–40% випадків, не пов'язаний з ендокринними та обмінними порушеннями, не асоціюється з естрогенною дією [13, 39, 40].

Близько 50% випадків раку ендометрія у пери- та постменопаузі є результатом малігнізації ГПЕ, причому частота та терміни малігнізації коливаються в широких межах (0,25–50%) і залежать значною мірою від ступеня вираженості гіперпроліферації. У більшості жінок з ГПЕ клінічно спостерігається аномальна маткова кровотеча [41].

Хоча стимуляція ендометрія естрогенами вважається основним фактором ризику розвитку ГПЕ, запропоновані й інші причини, такі як імуносупресія [42]. Bobrowska та ін. [43] під час ретроспективного дослідження 45 реципієнтів ниркових трансплантатів з імуносупресією виявили приблизно 2-кратне збільшення захворюваності на ГПЕ (69% проти 34%) порівняно з нетрансплантованим імункомпетентним контролем.

Клінічне значення діагностики ГПЕ пов'язане з довгостроковим ризиком прогресування ендометріїдних змін. Тому, цитологічна атипія є основною гістологічною характеристикою при оцінці злоякісного потенціалу ГПЕ [44]. Однак не всі ГПЕ прогресують до злоякісності; деякі ГПЕ виникають внаслідок естрогенної проліферації без основного злоякісного механізму. У таких пацієнток перебіг ГПЕ безсимптомний, а в деяких випадках ГПЕ може регресувати без виявлення [3]. У роботі Вовк І.Б. та ін. [45] показано, що доброякісні процеси в матці можуть розвиватися у жінок з хронічними запальними захворюваннями геніталій при супутніх інфекціях, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, уреаплазмоз, мікоплазмоз, вульвовагінальний кандидоз тощо), при цьому найчастіше виявлялося інфікування високоонкогенними типами вірусу папіломи людини.

Дослідження останніх років показують, що, окрім молекулярних змін в організмі, в основі злоякісного перетворення ГПЕ і розвитку пухлин лежать



мутаційні пошкодження генів, що контролюють ріст, проліферацію, диференціювання та апоптоз соматичних клітин. Тільки сукупність таких змін може забезпечити розвиток злоякісного новоутворення при ГПЕ [44]. Ймовірність розвитку новоутворення при ГПЕ різко підвищується при порушеннях функціонування систем контролю цілісності геному, тобто при придбанні клітиною так званого мутантного фенотипу [46]. Вважають, що в основі мутантного фенотипу лежить пошкодження генів системи репарації ДНК, а також інших генів, що контролюють цілісність системи. В результаті відбувається накопичення спонтанних пошкоджень геному, що порушують функціонування онкогенів та антионкогенів. Ці зміни можуть призводити до порушення нормальної регуляції проліферації та апоптозу та сприяти її пухлинній трансформації [47]. Дослідження, проведені при гіперпластичних процесах та раку ендометрія, підтверджують залучення у процес розвитку неоплазії не стільки хромосомного, скільки геномного апарату [45, 46].

У 96 мазках шийки матки виявили чотири гіперметильовані гени (BHLHE22, CDO1, HAND2 і TBX5), які досліджувалися у пацієнтів з новоутвореннями ендометрія порівняно з пацієнтами з нормальним ендометрієм [45, 48, 49]. Наукові дослідження вказують на функціональну роль матриксних металопротеїназ (ММП) в розвитку гіперплазії ендометрія. Вони виробляються ендометріюїдною тканиною, і цей шаблон їх експресії змінюється в порівнянні з еутопічним ендометрієм. Спостерігаються підвищені рівні ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-9. Глибокі ендометріюїдні ураження асоціюються з більш вираженою експресією ММП. [50].

Наукові публікації щодо вивчення етіопатогенетичних шляхів утворення гіперпластичних змін у тканині ендометрія показали роль інфекційних агентів як провокуючих і етіологічних факторів виникнення ГПЕ [51, 52].



Ряд авторів розглядають ГПЕ як клінічний і морфологічний синдром, викликаний ураженням ендометрія збудниками інфекції, з численними вторинними морфологічними та функціональними змінами, що порушують циклічність біотрансформації та сприйнятливість слизової оболонки матки [53, 54, 55]. Роль інфекційного фактора у виникненні ГПЕ відзначають і інші вчені [56, 57, 58], незважаючи на відсутність зростання мікрофлори в посівах порожнини матки.

Недавні дослідження показали [59, 60, 61], що вірус герпесу і вірус папіломи людини (ВПЛ) при біопсії ендометрія виявляються у 40,7% жінок з ГПЕ, мікробні вірусні асоціації – у 35%. Опубліковані дані [62, 63], які вказують на наявність ВПЛ у тканині аденокарциноми ендометрія. Однак захворювання, викликані ВПЛ у статевих органах жінок зазвичай пов'язані з певними ділянками: вульвою, піхвою, шийкою і тілом матки, де є специфічні клітини багат шарового плоского епітелію, що призводить до проліферації епітеліальних клітин і часто до атипії. На відміну від різноманіття мікроорганізмів, морфологічні прояви реакції тканин на мікроорганізми, а також морфогенетичні механізми цих змін часто патогномонічні для конкретного мікроорганізму, що неодмінно повинно враховуватися при гістологічному діагнозі [64, 65]. Проте, необхідне подальше вивчення ролі вірусної інфекції як етіопатогенетичного фактора у виникненні ГПЕ, як і вивчення спектру вірусної інфекції та ролі окремих вірусів у виникненні та рецидиві ГПЕ. Вивчення цих особливостей розширить можливості прогнозування перебігу та перспектив профілактики лікування рецидивів при ГПЕ.

Враховуючи молекулярно-генетичні зміни при ГПЕ, класифікація цієї патології має ряд труднощів. По-перше, ендометрій являє собою динамічну багатоклітинну тканинну структуру, яка зазнає гормонального стимулу до циклічної проліферації, випадання та швидке відновлення. У жінок у пременопаузі, це ускладнює встановлення постійно «нормального» або



«контрольного» стану [16]. Це особливо важко у жінок в період перименопаузи, у яких часто спостерігаються непостійні менструальні цикли. По-друге, ГПЕ можуть бути дуже неоднорідними і можуть проявлятися у вигляді вогнищевих або дифузних уражень, часто з багатогранными архітектурними і цитологічними особливостями. Вогнище ГПЕ може зникнути під час місячних та регресувати при лікуванні прогестином або навіть спонтанно без такого втручання [6]. Залежно від наявності цитологічної атипії, гіперпластичні процеси ендометрія поділяються на неатипові (НГЕ) та атипові (АГЕ) форми. Незважаючи на відносно сприятливий прогноз НГЕ, ризик розвитку атипії залишається і становить близько 2% на рік. Додатковою проблемою є відсутність чітких клінічних критеріїв, які б дозволили прогнозувати, у яких випадках відбудеться несприятливий розвиток подій, і НГЕ трансформується в АГЕ або рак ендометрія. Крім того, досі недостатньо визначені показники чутливості та нечутливості НГЕ й АГЕ до терапії першої лінії, зокрема прогестинів, що ускладнює вибір ефективної лікувальної тактики. [66]. Таким чином, класифікація ГПЕ на клінічно значущі групи, які дозволяють кореляцію з можливістю злоякісної трансформації може бути пов'язана з труднощами.

Запропоновано декілька методів гістологічної класифікації з метою виявлення архітектури ГПЕ та цитологічних особливостей з ризиком прогресування до ендометріоїдної карциноми [6, 67].

Відомі дві системи класифікації ГПЕ: 1. Створена в 1994 році Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), з переглядом в 2003 році, яка широко відома у сучасній клінічній гінекологічній практиці; 2. Система внутрішньоепітеліальної неоплазії ендометрія (EIN), запропонована в 2000 році [68] і схвалена ВООЗ в 2014 році як частина останньої класифікації пухлин жіночих репродуктивних органів [69]. Маркін Л.Б та ін. показали, що частота виявлення патологічних змін ендометрія під час гістероскопії серед жінок із порушенням імплантації залишається високою.



Проведення імуногістохімічного дослідження ендометрія з визначенням маркера плазматичних клітин CD138 суттєво підвищує точність верифікації хронічного ендометриту [70].

При ГПЕ характерні тривалий і рецидивуючий перебіг, відсутність специфічних, патогномонічних симптомів, складність диференційної діагностики і можливість малігнізації [6].

Отже, нерегулярний ріст ендометрія призводить до аномального співвідношення залози та стромы і представляє собою континуум спектру змін в ендометрії. Він включає в себе різний ступінь гістопатологічної складності та атипові ознаки в клітинах і ядрах. Гіперплазія ендометрія, якщо її не лікувати, має схильність до розвитку раку ендометрія.

1.1.2 Етіопатогенез проліферативних процесів молочних залоз

Доброякісні утворення молочних залоз є поширеною патологією серед жінок репродуктивного віку. Виявлення пухлинного утворення в молочній залозі вимагає ретельної диференціації між доброякісним та злоякісним процесом, що є ключовим для своєчасного початку лікування. Перед призначенням терапії пацієнткам із доброякісними пухлинами молочних залоз необхідно оцінити ризик їхньої можливої злоякісної переродження [8].

Переважає більшість уражень, які виникають у молочних залозах – доброякісні. Термін «доброякісні захворювання молочної залози» охоплює гетерогенну групу уражень, які можуть представляти широкий спектр симптомів або можуть бути виявлені випадково при мікроскопічному дослідженні. Захворюваність на доброякісні ураження молочної залози підвищується після 20 років і досягає піку в 40-50 років [11]. З позицій доказової медицини сьогодні гостро постає питання про онкопротекторні



властивості, які опосередковують більшість основних патогенетичних ланок гіперпроліферації і пухлинного росту в молочних залозах [71]

До основних факторів, здатних викликати доброякісні новоутворення молочних залоз, відносять наступні [72]:

1. Ендокринний збій. До факторів ризику розвитку новоутворень молочних залоз можна віднести усі захворювання, пов'язані з конкретними змінами у гормональній системі: хвороби щитоподібної залози, цукровий діабет I та II типів.

2. Хронічний стрес. Моральне напруження, важка праця, поганий сон та інші фактори, які сприяють виснаженню нервової системи жінки.

3. Генетичні передумови. Якщо у близьких кровних родичів по материнській лінії виявляли новоутворення молочних залоз, то необхідно уважно спостерігати за станом молочних залоз у таких пацієнток.

4. Гінекологічний або акушерський анамнез. Доброякісні пухлини молочних залоз можуть виникати через пізню першу вагітність, пізній початок менструації, невеликий проміжок годування груддю, аборти [73].

Отже, існує ряд факторів, які провокують розвиток доброякісних новоутворень молочних залоз. Велику увагу слід приділити саме ендокринним порушенням, оскільки гормональна система регулює велику кількість процесів в організмі.

За гістологічною класифікацією доброякісні пухлини молочних залоз поділяють на [74]:

1. Пухлини епітеліального походження: аденома грудної залози, внутріпротокова папілома, аденома соска й інші.

2. Сполучнотканинно-епітеліальні (змішані) пухлини: фіброаденома, листоподібна пухлина.

3. Дисплазія молочної залози (фіброзно-кистозна хвороба).

Найпоширенішим представником групи епітеліальних пухлин є внутрішньопотокова папілома ("молочна залоза, що кровоточить") [75]. Цей



вид новоутворення морфологічно являє собою папілярне розростання тканини, яка розташовується в протоках поверхнево. Новоутворення може бути одиночним або множинним. Одиночні пухлини розташовуються переважно субареолярно, множинні – у периферичних відділах молочної залози. Множинні пухлини частіше малігнізуються [76]. Розвиток цього виду новоутворення клінічно проявляється кров'янистими виділеннями із соска, що виникають при відриві папілярних розростань всередині протоки через травматизацію. Така клінічна картина характерна, як для периферично розташованих новоутворень, так і при внутрішньопротокових папіломах, розташованих у субареолярній зоні [75].

Найчастішим представником групи змішаних сполучнотканинно-епітеліальних пухлин є фіброаденома грудної залози. Частіше зустрічається в молодому віці (до 30 років). Фіброаденоми можуть бути одиночними або множинними (10 % клінічних випадків) [77].

Точні причини розвитку доброякісних пухлин молочних залоз, зокрема фіброаденоми, залишаються недостатньо вивченими. Вважається, що її виникнення має гормональну природу, зумовлену підвищеною чутливістю тканин молочних залоз до естрогену. На користь цієї теорії свідчить той факт, що фіброаденома часто візуалізується під час вагітності та має тенденцію до зменшення у період менопаузи. Крім того, встановлено, що жінки, які почали приймати оральні контрацептиви до 20 років, мають вищий ризик розвитку фіброаденоми порівняно із загальною популяцією [78].

Фіброаденома виникає із стромальних та епітеліальних клітин сполучної тканини, які мають функціональне та механічне значення в молочній залозі. Ці тканини містять рецептори як до естрогену, так і до прогестерону. З цієї причини фіброаденоми мають тенденцію до проліферації під час вагітності через надмірне вироблення жіночих статевих гормонів. Гормональна чутливість викликає надмірне розростання сполучної тканини молочних залоз [79].



У патофізіології фіброаденоми також важливий ген субдиниці 12 медіаторного комплексу (MED12) [80]. Тканини доброякісних пухлин молочних залоз мають чіткі межі. Це неінкапсульовані ураження з розсувними межами, які не інфільтрують сусідню паренхіму молочної залози. Для них характерна клітинна проліферація строми та залоз (доброякісні протоки молочної залози). Співвідношення між стромою і залозами відносно постійне протягом усього ураження. Строма однорідна, гіповаскулярна, складається з веретеноподібних клітин з м'якими овальними або подовженими ядрами. Плеоморфізму стромальних клітин немає. Гладкі м'язи, хрящі та кістки можуть бути ідентифіковані в стромі. Можна спостерігати, хоча і рідко, стромальний мітоз, особливо у фіброаденомі молодих жінок, що не вказує на злоякісність [80]. У літніх жінок строма може бути гіалінізована. Залози при фіброаденомі складаються з нормального двоклітинного шару в протоках молочної залози. Внутрішній залозистий шар складається з клітин кубоїдної або колоноподібної форми з однорідними ядрами. Внутрішній клітинний шар підтримується зовнішнім шаром міоепітеліальних клітин. Міоепітеліальний шар неушкоджений, що свідчить про доброякісний характер фіброаденоми. Доброякісні зміни, такі як звичайна гіперплазія проток, апокринна метаплазія, сквамозна метаплазія, кістозні зміни та склерозуючий аденоз, можуть включати епітелій. У залозах може бути кальцинація. Під час вагітності епітелій може проявляти лактаційні зміни [78].

Існує дві гістологічні моделі росту фіброаденоми: інтраканалікулярна та периканалікулярна. Строма стискає і спотворює залози в щілиноподібні простори у при інтраканалікулярному малюнку. Строма оточує залози, не спотворюючи їх, і залози зберігають свої відкриті просвіти в периканалікулярному малюнку [78]. Міксоїдна фіброаденома має помітні міксоїдні зміни синього відтінку в стромі. Хоча це рідко, у деяких пацієнтів з міксоїдною фіброаденомою може бути комплекс Карні (аутосомно-



домінантний розлад, що характеризується ендокринними пухлинами, міксомами, гіперпігментацією шкіри та синіми невусами, серед інших) [81]. Клітинна фіброаденома має більшу клітинну строму, ніж зазвичай. При ювенільній фіброаденомі спостерігається збільшення клітинної стромы та більший ступінь гіперплазії епітелію, що зазвичай спостерігається у молодих дівчат і підлітків. Складна фіброаденома має склерозуючий аденоз, епітеліальні кальцифікації або папілярні апокринні зміни та розміром більше 3 мм [78].

Незважаючи на закономірності та гістологічні варіанти фіброаденоми, це не змінює доброякісного характеру ураження. Рідко атипова протокова гіперплазія, атипова часточкова гіперплазія, протокова карцинома *in situ*, часточкова карцинома *in situ* та інвазивні карциноми можуть включати фіброаденому. Ці пацієнти лікуються відповідно до їх високого ризику, передракових або ракових уражень [77].

Найважливішим фактором захворюваності на фіброаденому є вік. Тому, при аналізі історії хвороби вік є найважливішим фактором, який слід враховувати. Сімейний анамнез раку молочної залози також має велике значення. Пацієнтки, які мають родичів першого роду з раком молочної залози, повинні перебувати під наглядом щодо злоякісних ознак, ніж пацієнти без такого сімейного анамнезу [80].

Фіброаденома найчастіше виникає у верхньому зовнішньому квадранті молочної залози. При фізикальному огляді новоутворення має такі особливості: нешкідливе або безболісне; мобільне; одиночне; швидко зростаюча тверда грудка гумової консистенції і правильні межі. Малігнізація фіброаденом відбувається в 0,5-1,5% випадків. Під час пальпації клінічно визначається щільний вузол із чіткими межами [82].

Листоподібна (філоїдна) пухлина зустрічається частіше в молодому віці, хоча характерна і для пацієнток старшого віку. Морфологічно виділяють: пограничну листоподібну пухлину; доброякісну листоподібну



пухлину; злоякісну листовидну пухлину. Малігнізація листовидної пухлини відбувається за типом будь-якої саркоми (ліпосаркома, міосаркома, нейрогенна саркома, злоякісна гістіоцитоме) [83]. Цей вид новоутворення схильний до рецидивування. Пухлина відрізняється швидким ростом, часто може досягати великих розмірів, що призводить до деформації молочної залози. В деяких випадках спостерігається повне заміщення тканини молочної залози пухлинною. Клінічна картина подібна з фіброаденомою, але іноді пальпаторно має великогорбистий контур [84].

При дисплазії грудної залози (фіброзно-кистозна хвороба) патологічні зміни розвиваються в межах протоково-часточкової одиниці. За таких новоутворень ділянки фіброзної тканини з'єднуються з кистозними порожнинами. Виділяють непроліферативну й проліферативну форми дисплазії. Вважається, що ступінь ризику раку молочної залози зростає залежно від вираженості проліферації [85].

Мастопатії, як доброякісні новоутворення молочних залоз неzapального походження, можуть розвиватися у кілька етапів [86]:

I фаза – за 5 днів до менструації та 1-2 день на початку менструації спостерігається масталгія (біль в грудних залозах);

II фаза – поряд із масталгією виявляється дискомфорт у грудних залозах. Спостерігається набряк молочних залоз (вся II фаза) та фаза менструації;

III фаза – характерні ознаки, які спостерігалися при I та II фазах, а також пальпаторно виявляються фіброзно-ущільнені вогнища по всій тканині молочної залози протягом всього менструального циклу.

Точна етіологія мастопатії досі не зрозуміла. Зазвичай вважається, що це захворювання пов'язане з аутоімунітетом. Було показано, що ділянки ураження молочної залози містять В-клітинні лімфоцити, з експресією антигену HLA-DR в епітелії, переважно HLA-DR3, 4 або 5 позитивних [87]. Ці імунологічні особливості нагадують зміни, що відбуваються в



ендокринних залоз при таких захворюваннях, як синдром Шегрена, паротит, тиреоїдит Хашимото. Лі та ін. [88] висунули гіпотезу, що фіброзапальні зміни виявлені в молочних залозах частково можуть бути пов'язані з гіперглікемією, яка викликає розширення позаклітинного матриксу з подальшим збільшенням вироблення колагену та зниженням його розпаду. Відповідно до їх моделі, білки, які зазнають неферментативного глікозилювання, діють як антигени, індукуючи аутоімунну проліферацію В-лімфоцитів і вироблення аутоантитіл. Вивільнення цитокінів викликає набряк клітин епітеліального матриксу та утворення специфічних епітеліальних клітин, вбудованих у щільну фіброзну строму, епітеліальні фібробласти.

Подібні зміни спостерігаються і при інших аутоімунних захворюваннях. Альтернативна гіпотеза представлена Gunduz та ін. [89], за якою припускають, що мастопатія є відносно специфічною для пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом і може бути результатом запальної реакції організму на екзогенний інсулін. Виявлені у сироватці крові пацієнтів аутоантитіла можуть перехресно реагувати з епітеліальними клітинами проток молочних залоз. Припускають, що антиінсулінові антитіла, що виробляються у пацієнтів з цукровим діабетом, можуть викликати запалення проток.

Вогнища ураження при мастопатії зазвичай мають розмір від 0,5 до 6,0 см. Більшість зразків не містять видимого новоутворення, але пальпується чітка чи тверда маса, а ділянка ураження має твердий край при розтині. Поверхня розрізу ураження виглядає однорідною білою або блідо-сірою тканиною, яка може бути трабекульована, але часто помітно не відрізняється від навколишньої фіброзної паренхіми молочної залози. Кісти та інші грубі зміни, що вказують на проліферацію клітин молочних залоз не є невід'ємною частиною мастопатії [87].



Отже, мастопатія проявляється змінами епітеліальної та сполучної тканини у структурі молочної залози. За дії провокуючих факторів у молочних залозах формуються кистозні та фіброзні утворення. Мастопатія найчастіше виявляється у жінок репродуктивного віку.

Оскільки молочні залози оточені великою кількістю жирової тканини, то саме ця тканина може відігравати важливу роль в ініціації та прогресуванні доброякісних новоутворень молочних залоз, а також в їх малігнізації у злоякісні пухлини. Тому, встановлення взаємодії між адипоцитом і клітинами молочних залоз є об'єктом багатьох досліджень.

Встановлено, що надмірна кількість жирової тканини стимулює ліполіз і виділення вільних жирних кислот у молочних залозах. Вільні жирні кислоти, що вивільняються з адипоцитів можуть використовуватися пухлинними клітинами молочних залоз для синтезу АТФ. Таким чином, в тканинах пухлини молочної залози активується обмін ліпідів [90]. Підвищений рівень жирних кислот, викликаний дисфункціональним метаболізмом адипоцитів може також викликати дисліпідемію, що асоціюється з підвищеним фактором ризику раку молочної залози. Крім того, високий рівень жирних кислот забезпечує пухлинні клітини ліпідним матеріалом для росту новоутворення [91].

Запалення жирової тканини, особливо у жінок у постменопаузі, є основним фактором ризику розвитку новоутворень молочної залози, позитивної на рецептори естрогену (ER) [92]. Збільшення маси жирової тканини може призводити до інсулінорезистентності, прозапальних процесів, гіпоксії, генерації активних форм кисню (АФК) та ангіогенезу [91]. Клінічні дослідження показують, що рівень інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) та інсуліну завжди збільшуються у хворих на доброякісні новоутворення молочних залоз в жінок у постменопаузі з метаболічним синдромом [93]. IGF-1 може стимулюватися шляхом підвищення рецепторів гормону росту інсуліном. Підвищений інсулін також індукує секрецію естрогену та



підвищує його біодоступність. Дія IGF-1 та інсуліну опосередковується рецептором IGF-1 і рецептором інсуліну [94]. Антиапоптичне і мітогенне мікросередовище, спричинене підвищенням сироваткового IGF-1 та інсуліну, що сприяє генетичним мутаціям і канцерогенезу. Високий рівень IGF-1 та інсуліну є фактором ризику новоутворень молочних залоз [95].

Гіперплазія та гіпертрофія адипоцитів, спричинені надлишковим вмістом жиру, збільшують місцеві та системні прозапальні процеси в жировій тканині та посилюють протуморальні ефекти [96].

Циркуючі прозапальні медіатори, такі як фактор некрозу пухлин α (TNF α), інтерлейкін (IL) 1 β , IL-6 та IL-8 можуть стимулювати неоплазію та пухлиногенез [97]. Зокрема, ядерний фактор каппа В (NF- κ B) активується та опосередковує прогресування пухлин молочних залоз через прозапальні фактори. Висока експресія IL-6 в жировій тканині сприяє інвазії пухлин та метастазуванню [91]. Підвищений TNF α і IL1 β пов'язані із зростанням та міграцією пухлинних клітин молочних залоз.

Все більше досліджень показують, що рівень IL-8 часто збільшується при раку молочної залози і може сприяти ангіогенезу, метастазуванню та резистентності до хіміотерапії [98]. Окрім того, взаємодія між адипоцитами та імунними клітинами також важлива для підтримки прозапальних і протуморогенних властивостей мікросередовища [91].

Ще один фактор ризику збільшення доброякісних пухлин молочних залоз – гіпоксія жирової тканини при деяких синдромах метаболічного порушення [99]. Гіпертрофія адипоцитів призводить до того, що клітини потрапляють в мікрооточення трансформованих клітин молочної залози, погано насичених киснем, що ще більше посилює ризик розвитку пухлини і виживання ракових клітин [94].

Ключовим регулятором кисню в клітинах є фактор 1 α , індукований гіпоксією (HIF1 α), який здатний активуватися. HIF1 α сприяє прогресуванню розвитку новоутворень молочних залоз шляхом безпосередньої активації



сигналізації Notch [100]. Порушення постачання кисню в жирову тканину може також залежати від прозапальних цитокінів та АФК-асоційованих шляхів, що робить мікрооточення пухлини більш агресивним. $\text{TNF}\alpha$ і трансформуючий фактор росту β ($\text{TGF}\beta$), опосередковані АФК, додатково підвищують здатність до виживання трансформованих клітин молочних залоз при гіпоксії [98]. Крім того, гіпоксія може також активувати сигнальні шляхи Wnt і $\text{TGF}\beta$, які відіграють важливу роль у регуляції розвитку новоутворень молочних залоз [101]. Як гіпоксія, так і секреція прозапальних цитокінів при дисфункціонуванні жирової тканини стимулюють вироблення АФК. $\text{NF-}\kappa\text{B}$ і $\text{HIF}1\alpha$ активуються АФК, які в подальшому посилюють проліферацію та виживання трансформованих клітин молочних залоз [98, 100].

На ангіогенез також впливає гіпоксична жирова тканина, з'єднання з предраковими клітинами [102]. На малігнізацію доброякісних пухлин молочних залоз впливає фактор росту ендотелію судин (VEGF). При гіпоксії VEGF індукується генами HIF, що стимулюють ангіогенез пухлини. Відповідно до цього, висока експресія VEGF завжди вказує на поганий прогноз. Крім того, прозапальні цитокіни, такі як $\text{IL-}1\beta$, $\text{IL-}6$ і $\text{TNF}\alpha$ [103], також можуть сприяти ангіогенезу шляхом стимуляції експресії VEGF (Рисунок 1.4) [104].

Все більше досліджень показують, що деякі імунні клітини, наприклад макрофаги і моноцити, рекрутуються при гіпоксії в пухлинне мікросередовище, яке позитивно регулюється ангіогенезом. Ангіогенез також опосередковується деякими VEGF-незалежними шляхами, такими як хемокінетичний ліганд 2 мотиву C-C ($\text{CCL}2$) і C-X-C мотив хемокіну 12 ($\text{CXCL}12$) (Рисунок 1.4) [104].

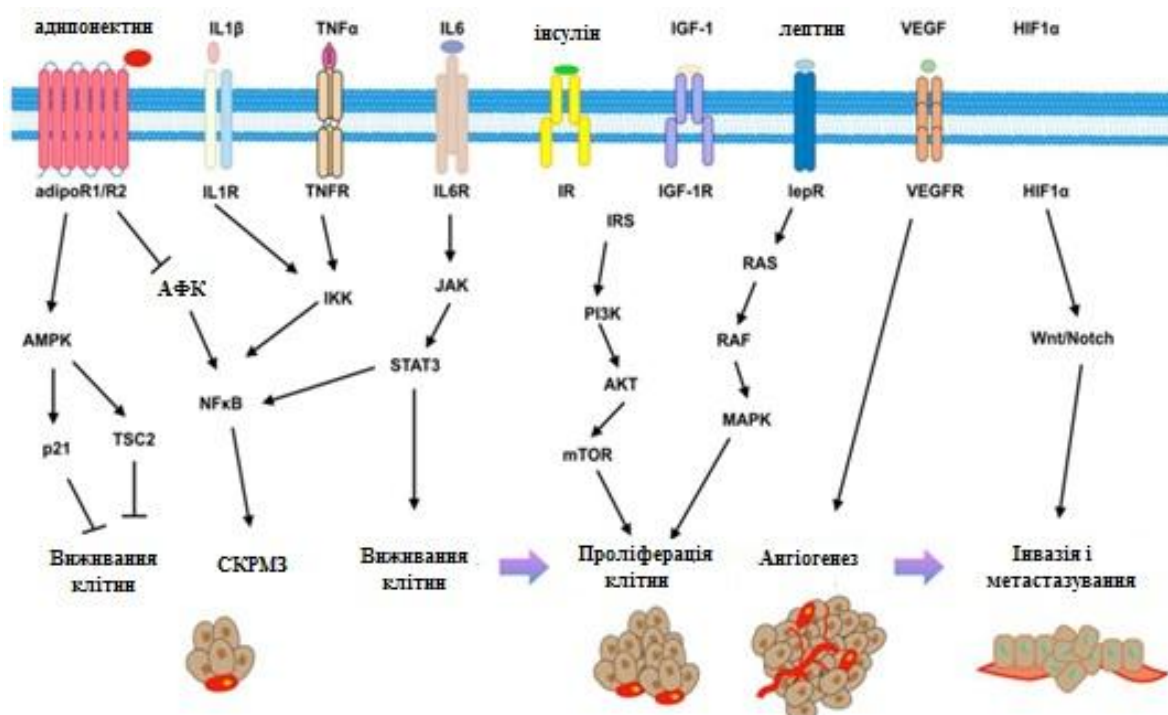


Рисунок 1.4 – Основні регулятори в жировій тканині, які впливають на виживання, проліферацію, ангіогенез, інвазію та метастазування новоутворень молочних залоз.

Примітка. *- СКРМЗ –стовбурові клітини раку молочних залоз; АФК – активні форми кисню.

Як впливає з результатів багатьох авторів, жирова тканина відіграє важливу роль у визначенні мікросередовища пухлини та багатьох інших аспектах, які додатково впливають на ініціацію онкогенезу в доброякісній пухлині, а також на інвазію та метастазування раку молочних залоз.

Таким чином, механізм розвитку доброякісних новоутворень молочних залоз у жінок репродуктивного віку має поліетіологічний характер, одним із яких є порушення в гіпоталамо-гіпофізарній системі. Під час порушень менструального циклу в жінок репродуктивного віку виникають так звані ановуляторні цикли, що можуть виникати декілька разів на рік в нормі та характеризуватися відсутністю овуляції. В таких порушених циклах, а також при менструаціях, які проходять із затримками (або передчасно), рівень жіночих статевих гормонів, зазвичай, відрізняється від нормального, а зміна



концентрації естрогенів та прогестерону впливає на структуру тканини молочної залози, а як наслідок - процесам проліферації молочних залоз.

Важливе значення у розвитку новоутворень молочних залоз може відігравати печінка, оскільки цей орган відповідає за елімінацію естрогенів. При захворюваннях печінки, які проявляються недостатньою діяльністю гепатоцитів жіночі статеві гормони накопичуються в надлишку і впливають на клітини молочних залоз, сприяючи їх проліферації. Відкритими залишаються питання впливу гормонального дисбалансу не лише на розвиток доброякісних новоутворень молочних залоз, але й на розвиток ГПЕ та їх взаємовплив.

1.1.3 Взаємозв'язок порушень гормонорегуляції молочних залоз з розвитком гіперплазії ендометрія

ГПЕ є переважно естроген-залежними і демонструють низьку проліферативну здатність, що корелює обнадійливим прогнозом і меншою частотою виникнення рецидивів [105]. Надмірна кількість естрогену, ановуляцію, надлишок жирової тканини та/або відсутність гормональної терапії прогестероном, можуть бути фактором ризику розвитку новоутворень ендометрія у жінок [106]. ГПЕ складаються з гетерогенних субпопуляцій клітин, які характеризуються проліферативними властивостями та чутливістю до лікування [107].

Найважливішими факторами, що сприяють циклічній проліферації ендометрія, диференціації та менструації у жінки під час менструального циклу є стероїдні гормони яєчників естрадіол і прогестерон. Менструальний цикл складається з фолікулярної, овулярної і лютеїнової фази. Під час фолікулярної фази підвищується рівень естрадіолу, що виділяється клітинами фолікулів яєчника. Відбувається стимуляція проліферації епітелію



ендометрія і стромальних клітин. Підвищення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) гіпофізу спостерігається в середині циклу, що стимулює овуляцію. Після овуляції починається лютеїнова фаза, під час якої ендометрій піддається диференціації під впливом прогестерону та інших стероїдних та пептидних гормонів, що виділяються жовтим тілом [16]. За відсутності вагітності, рівень циркулюючого естрадіолу та прогестерону знижується на пізній лютеїновій фазі, і настає менструація (видалення) функціонального шару ендометрія. В ановуляторної жінки (у якої немає циклічного лютеїнового джерела прогестерону), тривалі періоди без естрогену призводять до надмірного росту ендометрія, що може призвести до ГПЕ і злоякісного переродження [108].

Естроген-керований ангиогенез під час кожного менструального циклу необхідний для регенерації функціонального шару ендометрія. Зокрема, естроген-індукована секреція VEGF залозистим епітелієм та стромальними клітинами сприяє васкуляризації в ендометрії. Підвищення рівня VEGF у тканинах пов'язане з поганим прогнозом у хворих з ГПЕ [103]. Секреція VEGF може бути викликана гіпоксичними станами під час посиленої проліферації клітин, що запускає експресію матриксних металопротеїназ, які сприяють неоваскуляризації ендотелію та метастазуванню [109]. Наприклад, протеїн епітеліальної мембрани-2 (EMP2) – маркер ранньої стадії розвитку новоутворень ендометрія, опосередковує активізацію HIF-1 шляхом стимуляції експресії VEGF і, таким чином, сприяє збільшенню утворенню капілярів [110, 111]. Дійсно, на ранній стадії розвитку ендометріюїдних пухлин у пацієнтів спостерігається високий рівень клітин циркулюючого ендотелію порівняно зі здоровими людьми, що свідчить про те, що ангиогенез є фундаментальним під час розвитку захворювання [112]. Дослідження з мікрочіпами, проведені на трансформованих ендотеліальних клітинах виявили посилене утворення мікротрубок, підвищену інвазивність і посилення регуляції білків екстрацелюлярного матриксу [100].



Деякі типи клітин ендометрія (наприклад, стовбурові клітини ендометрія) реагують на естроген через паракринну передачу сигналів від сусідніх клітин, незважаючи на низький рівень експресії естрогенових рецепторів [113].

Як зазначалося раніше, тривалий вплив на ендометрій естрогену, без протидії прогестероном, може викликати ГПЕ [3]. При ГПЕ естрадіол індукує VEGF і основний фактор росту фібробластів (b-FGF) в трансформованих клітинах, що призводить до активації серин/треонін-специфічної протеїнкінази (Akt) і подальшого Nf- κ B сигналізації та сприяє збільшенню пухлинного навантаження [114]. Крім того, естроген-опосередкований Nf-активація κ B може бути викликана фактором активації тромбоцитів, що збільшує судинну сітку [102]. Під час ГПЕ підвищується вивільнення ангіогенних факторів, що сприяють неоваскуляризації клітин, сприяючи виживанню трансформованих клітин.

При ГПЕ імунна система розпізнає та знищує трансформовані клітини через прозапальні механізми. Незважаючи на це, такі клітини можуть обійти та ефективно використовувати імунну систему [115]. У деяких випадках трансформовані клітини схиляють імунну систему до протизапальної реакції, що призводить до посилення ГПЕ. Показано [116], що імуногістохімічні показники можуть бути маркерами проліферації та апоптозу ендометрія у жінок з ендометріозом різної локалізації.

Міграція макрофагів у мікросередовище проліферуючого ендометрія має вирішальне значення під час прогресування захворювання. ГПЕ сприяють поляризації макрофагів з протипухлинним фенотипом [117, 118]. Натуральні кілери (NK-клітини) і цитотоксичні CD8⁺ Т-клітини можуть проявляти протипухлинну дію, що призводить до зниження ГПЕ. Незважаючи на це переважаючими є NK-клітини, які сприяють транскрипційним змінам, що призводять до зниження цитотоксичності та дегрануляції [119]. Крім того, під час ГПЕ може зменшуватися рекрутування



CD8+ Т-клітин і вивільнення імуносупресивних цитокінів [120]. Трансформовані клітини ендометрія можуть використовувати переваги імунної системи для успішного ухилення від традиційних методів лікування.

Доброякісні пухлини молочних залоз є найпоширенішим типом новоутворення серед жінок і, як і ГПЕ, є захворюванням статеві системи, викликане гормонами. Незважаючи на останні досягнення в лікуванні та ранньому втручанні при доброякісних захворювання молочних залоз, ця патологія залишається клінічною проблемою, насамперед через збільшення частоти рецидивів протягом років [121]. Не зрозумілим залишається характер перебігу патологій молочних залоз на фоні ГПЕ.

Оскільки прогестерон і естроген прямо чи опосередковано впливають на розвиток доброякісних пухлин молочних залоз та ГПЕ, то розглянемо детальніше їхній можливий проліферативний механізм дії на ці органи статеві системи.

Прогестерон і рецептори прогестерону (PR) відіграють важливу роль у розвитку і циклічній регуляції гормонально-чутливих тканин, включаючи молочні залози та ендометрій матки. Змінені функції ізоформ PR сприяють патогенезу новоутворень, що виникають в цих тканинах. У молочних залозах прогестерон діє разом з естрогеном, щоб стимулювати програми генів проліферації та виживання. В матці прогестерон, навпаки, пригнічує ріст ендометрія, викликаний естрогеном, і захищає яєчники від неопластичної трансформації [122].

Прогестерон-залежна дія та пов'язана з ним біологічна дія в різних тканинах опосередкована двома ізоформами PR, PR-A і PR-B. Ці ізоформи піддаються змінам транскрипційної активності або рівня експресії та мають перехресні сигнальні шляхи з фактором росту [123].

PR-B є переважною ізоформою, необхідною для розвитку і розширення молочної залози, тоді як PR-A необхідний для правильного розвитку матки і прояву репродуктивних властивостей [123]. PR локалізуються в 10–15%



клітин просвіту молочної залози та індукують проліферацію стероїдних рецептор-негативних клітин. Клітини, що містять PR, проліферують автономно в період масивного розширення залоз, наприклад під час вагітності. PR виражений як в епітеліальних, так і в стромальних компартментах молочних залоз і матки [124, 125].

Проліферативна дія прогестерону в молочних залозах здійснюється через PR, що сприяє розширенню тканин молочної залози. Прогестинова стимуляція PR-позитивних епітеліальних клітин молочних залоз індукує транскрипцію і секрецію множинних мітогенних факторів, включаючи компоненти Wnt сигнального шляху, протеїн амфірегуліну (Areg), гепарин-зв'язуючого EGF-подібного фактора росту (HB-EGF) і активатор рецепторів ліганду карраВ ядерного фактора (RANKL), які індукують проліферацію сусідніх PR-негативних клітин (Рисунок 1.5) [126].



Рисунок 1.5 – Дія рецепторів прогестерону в нормальних клітинах молочної залози.

Примітка. *- PR – рецептор прогестерону; AREG – амфірегулін; RANKL – рецепторний активатор ліганду ядерного фактора κ B; WNT4 – сімейство сайтів інтеграції MMTV безкрилого типу, член 4; IGF – інсуліноподібний фактор росту; HBEGF – гепарин-зв’язуючий епідермальний фактор росту; D1 – циклін D1, CCND1; p21 – циклінзалежна кінза інгібітор 1A, CDKN1A; p27 – інгібітор циклінзалежної кінзи 1B, CDKN1B; MaSC – стовбурові клітини молочної залози.

На Рисунок 1.5 на поперечному розрізі видно альвеоли, що є первинними залозистими структурами молочної залози, які об’єднуються групами (часточками) та з’єднані з соском через сітку проток, вбудованих у підтримуючі стромальні та жирові клітини. Кожна альвеолярна одиниця містить порожнистий просвіт, оточений верхівковим шаром епітелію та базальним міоепітелієм (скорочується та допомагає у виділенні молока). Епітелій відокремлюється базальною мембраною від навколишньої жирової тканини і строми (включно з проникненням в імунні клітини, сполучну тканину, фібробласти та ендотелій). Епітелій підтримується популяцією, яка самооновлюється за рахунок стовбурових клітин молочної залози [126]. Як



видно з Рисунок 1.5, більшість епітеліальних клітин молочної залози піддаються прогресії клітинного циклу (експресії цикліну D1) та отримують свої проліферативні сигнали через паракринні фактори росту (AREG, IGF і HBEGF), секретованими сусідніми PR-позитивними клітинами. PR-позитивні клітини також виробляють паракринні фактори для підтримки молочної залози за рахунок стовбурових клітин, включаючи WNT4 і RANKL. На ранніх етапах трансформації клітин молочної залози та утворення доброякісних пухлин PR-позитивні клітини можуть долати пригнічення клітинного циклу і активно починати проліферувати через аутокринну передачу сигналів [126].

Співвідношення PR-A до PR-B є критичною детермінантою біологічної або фізіологічної реакції на прогестерон. У нормальних тканинах PR-A і PR-B зазвичай зустрічаються у співвідношенні 1:1. Однак, у жінок з високим ризиком розвитку новоутворень молочних залоз спостерігається незбалансована експресія PR-A і PR-B. Окрім того, змінені співвідношення PR-A і PR-B в пухлинах молочних залоз пов'язані з ендокринною резистентністю. Диференційна сигнальна та транскрипційна діяльність ізоформ, а також змінена здатність PR-A до трансрепресії іншими стероїдними рецепторами, ймовірно, сприяють патології молочної залози [127]. Припускають, що підвищена активність кінази у передпухлинних станах стимулює фосфорилювання PR-B, що призводить до його гіперактивності і подальшого швидкого обміну відносно PR-A. Таким чином, активовані рецептори фосфо-PR-B призводять до зниження рівня PR-A, що сприяє прояву його захисних властивостей, що забезпечує прогресування пухлини [126].

Поряд з PR в тканинах молочних залоз є і естрогенові рецептори (ER). ER і PR здатні модулювати діяльність один одного, що має значення для відповіді на ендокринну терапію. Наслідки цієї взаємодії включають: посилене фосфорилювання ER, змінений промотор ER, збільшення клітинної



проліферації та зниження чутливості до лікування тамоксифеном [128]. Можливо, у разі ендокринної резистентності, стероїдні рецептори можуть замінити один одного або використовувати альтернативні ліганди для стимулювання проліферації генної програми та уникнення інгібування одного типу рецептора.

Подібні зміни можуть спостерігатися і при ГПЕ. Постійний вплив дисбалансу статевих стероїдів, при недостатній кількості прогестерону або надлишку естрогену може впливати на тканину ендометрія та призвести до гіперплазії залозистої епітеліальної тканини, з потенціалом до прогресування до атипової гіперплазії та карциноми ендометрія [125].

Специфічні ізоформи PR-A і PR-B експресуються як в епітелії, так і в стромальних клітинах ендометрія та їх експресія коливається під час менструального циклу, а також під час імплантації і вагітності. Під час фолікулярної фази циклу обидві ізоформи експресуються на високому рівні, коли ендометрій проліферує, потім овуляція спадає через лютеїнову фазу [126]. PR-A переважає в клітинах строми, зменшуючись протягом лютеїнової фази, тоді як у залозистих епітеліальних клітинах домінує PR-B, що спостерігається в пізній секреторній фазі.

Антагоністичний вплив прогестерону на естроген, індукований розростанням ендометрія, виникає переважно під час лютеїнової фази і залежить від наявності функціонального PR. Відсутність PR призводить до естроген-індукованої гіперплазії ендометрія. Дослідження рекомбінантної тканини матки показало, що прогестерон пригнічує проліферацію епітелію лише в тій тканині матки, що експресує стромальний PR. Такі дослідження підтверджують важливість експресії PR як гальмівного медіатора антипроліферативної дії прогестерону. Подібно до молочних залоз, кожна ізоформа PR може мати дуже різні цільові гени і біологічні функції, що залежать від гормонального середовища. Загалом, PR-B розглядається як сильніший активатор транскрипції, а PR-A функціонує як інгібітор



транскрипції активності PR-B. Вибіркова абляція PR-A у мишей призводить до PR-B-залежного збільшення функції, з посиленням проліферації ендометрія, індукованого естрадіолом [126]. Це несподіване спостереження свідчить про те, що PR-A, можливо, необхідний для протидії впливу і естрадіолу, і прогестерону в ендометрії, тим самим, обмежується проліферативна дія рецептора PR-B в цій тканині. Крім того, PR-A також необхідний для прогестерон-опосередкованої зміни під час лютеїнової фази. Ці результати вказують на те, що прогестерон може проявляти як анти-, так і проліферативну дію на ендометрій залежно від експресії ізоформ його рецепторів [127].

Отже, диференційна активність рецепторів і їх відома біологічна дія на клітини молочних залоз і ендометрія може бути цінною під час використання спеціальної ендокринної терапії. Окрім того, вивчення специфічних генів ізоформ PR в трансформованих клітинах надасть додаткову інформацію для вибору стратегії лікування, орієнтованого на окремі ізоформи PR. На проліферацію клітин молочних залоз та ендометрія також впливає експресія ER, який регулюється естрогеновими гормонами.

Існує щонайменше два рівні регулювання ER. По-перше, зв'язування хроматину та активність ER може регулюватися фосфорилюванням за відсутності естрогенів. Зокрема, фосфорилювання S118 і S305 виявляється важливим для естроген-незалежної активації ER. Фосфорилюванню ER можуть сприяти фактори росту (наприклад, EGF) і цитокіни (наприклад, TNF α). Окрім того, після ввімкнення швидкої допомоги хроматину, інші фактори транскрипції можуть перенаправляти геномні зв'язування ER, по суті перепрограмовуючи транскрипційну активність ER на інших гени-мішені (PR, NF- κ B) (Рисунок 1.6) [129].

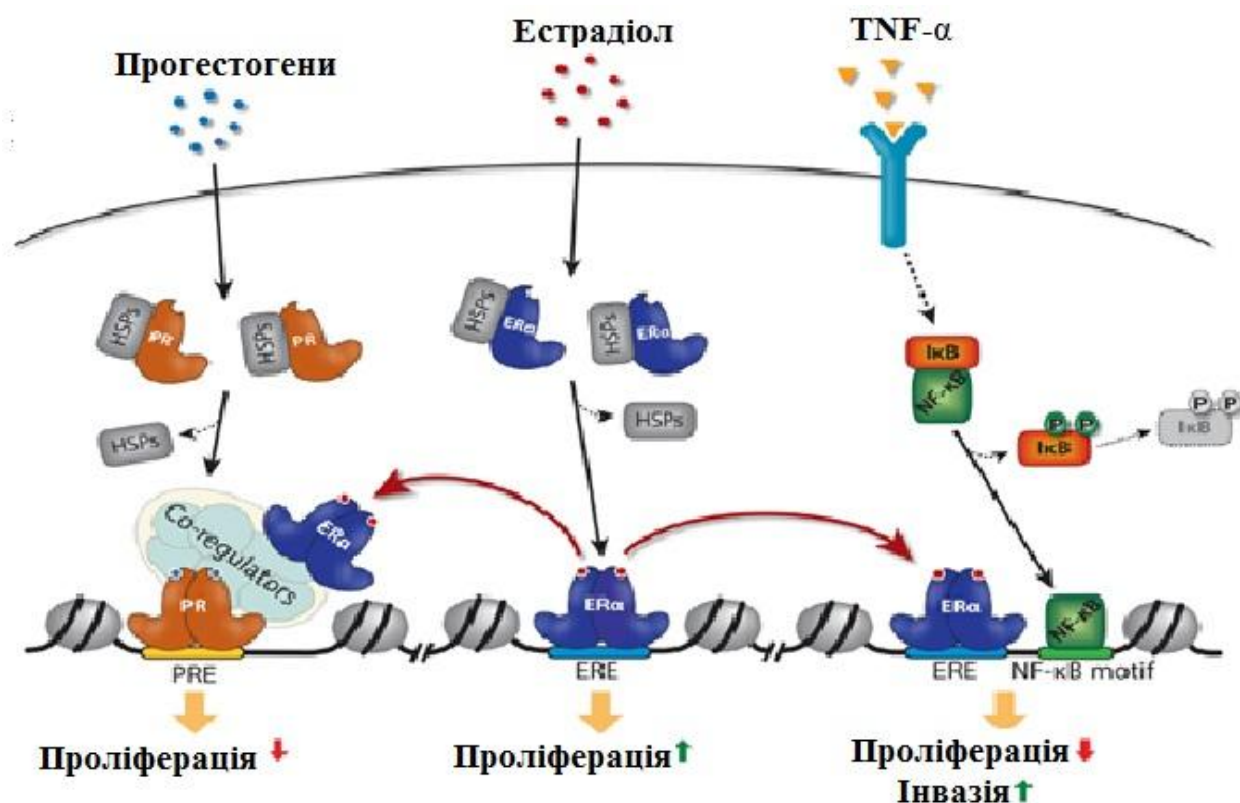


Рисунок 1.6 – Перерозподіл зв'язування естрогенового рецептора з іншими факторами транскрипції.

Так, роль TNF α в модуляції зв'язування ER з хроматином полягає в тому, що TNF α стимулює фосфорилування і подальшу деградацію репресора I κ B, який вивільняє комплекс фактора транскрипції NF- κ B, що далі переміщується в ядро і зв'язується з цільовими ділянками в хроматині (Рисунок 1.6). Було показано, що передача сигналів пригнічує проліферацію пухлинних клітин молочної залози, індукованих естрадіолом як *in vitro*, так і *in vivo* [129].

Franco та ін. [130] показали, що активація NF- κ B шляхом TNF α перенаправляє ER до підмножини сайтів зв'язування NF- κ B, і це призводить до збільшення вироблення некодуючих РНК (eRNA) транскриптів з цих сайтів, які раніше були пов'язані з активацією енансера за допомогою ER

(Рисунок 1.6) [131, 132]. Збільшення активності енхансера пов'язане з активацією сусідніх генів.

Отже, розвиток доброякісних пухлин молочних залоз та ГПЕ як безпосередньо, так і опосередковано модулюється гормональними змінами в організмі, напрямом змін яких при поєднанні цих патологій залишається до кінця не зрозумілим.

1.2 Методи діагностики гіперпластичних процесів ендометрія та доброякісних захворювань молочних залоз: переваги і недоліки

Етіологічний та патогенетичний аналіз ГПЕ показує, що зростання у жінок ожиріння, зниження дітородної функції (ановуляція, ендокринне безпліддя), збільшення частоти розвитку менопаузи, а також цукрового діабету створюють умови, які впливають на високу частоту розвитку гормонально-залежної патології жіночої репродуктивної системи, включаючи гіперпластичні процеси і рак ендометрія [10, 24]. У цьому контексті питання диференційної діагностики гіперпроліферативних процесів ендометрія залишається актуальним і викликає значний інтерес з різних точок зору. На сьогодні основним методом діагностики патологічних змін в ендометрії, вибору лікувальної тактики та прогнозування перебігу захворювання є гістологічне дослідження. Однак, згідно з даними, розбіжності в оцінці атипової гіперплазії ендометрія серед патологоанатомів становлять 11–25% випадків [6]. Це зумовлює необхідність подальшого пошуку більш точних та об'єктивних діагностичних критеріїв.

Для діагностики ГПЕ та контролю за ефективністю лікування на першому етапі використовують ультразвукове дослідження (УЗД), при необхідності з доплерографією, гідросонографією. Нормальними параметрами ехографічного дослідження вважають однорідну структуру,



симетричність та товщину, відповідну до віку й індивідуального розвитку організму жінки. Трансвагінальне УЗД можна використовувати для вимірювання товщини ендометрія. Існує певна визначеність щодо оптимальних розмірів товщини ендометрія. Так, якщо тривалість постменопаузи: до 1 року товщина м-Ехо в нормі не перевищує 5 мм; від 2 до 10 років – 4 мм; більше 10 років – 3 мм. Оптимальні розміри товщини ендометрія у жінок у пременопаузі мають бути біля 16 мм або менше. У пацієнток із кровотечами, незважаючи на нормальний результат трансвагінального УЗД, проводять біопсію тканини ендометрія [6].

Маркін Л.Б. та ін. показали, що ультразвукова еластографія є додатковим методом обстеження і дозволяє диференціювати гіперпластичні процеси ендометрія від онкопроцесу і дає можливість оцінити глибину інвазії та з'ясувати щільність структури ендометрія, що розширює можливості консервативного спостереження. Проведення еластографії при діагностиці міометрія підвищує верифікацію стану міометрія, ідентифікує морфологічну етіологію поліпів ендометрія за рахунок визначення щільності. Цей метод дозволяє діагностувати стан вузлових і дифузних розростань при лейоміомі матки для контролю консервативного ведення і подальшого лікування [133].

З діагностичною метою всім хворим проводять гістероскопію, роздільне діагностичне вискрібання з гістологічним дослідженням скрібків. З метою діагности ГПЕ у тканині ендометрія можуть визначати біохімічні маркери. Біомаркери визначаються як «характеристики, які можуть бути об'єктивними» для оцінки проходження нормальних біологічних процесів, розвитку патогенних процесів, або для аналізу фармакологічних реакцій на терапевтичні засоби [36]. В доповнення до фарбування зрізів гематоксиліном-еозином, досліджено кілька імуногістохімічних біомаркерів, які можна було б використовувати для діагностики. Такі біомаркери могли б допомогти не лише в діагностиці та класифікації ГПЕ, але й передбачити ймовірність переходу від ГПЕ до раку



ендометрія. Оптимальний молекулярний біомаркер міг би бути надійним і відтворюваним для розпізнавання нормальної/доброякісної тканини, передракового/злоякісного ендометрія. На сьогодні не знайдено жодного біомаркера, який би повністю виконував цю роль, тому пошук продовжується. Проте, проаналізуємо кілька перспективних біомаркерів, які можна було б використовувати для діагностики ГПЕ.

Сьогодні найрозповсюдженішими діагностичними і прогностичними маркерами є фактори ангіогенезу (VEGF), протеїни клітинного циклу (цикліни D1, E, p21/WAF1), продукти генів-супресорів (pRb, p53), білки проліферації (Ki-67, PCNA), інгібітори апоптозу (Bcl-2), онкогени (HER 2), ферменти протеолізу (катепсин D), молекули адгезії (CD44s), матриксні металлопротеїнази (ММП), протеїни теплового шоку (hsp27) [134, 135, 136]. Оскільки результати ще не систематизовані, то клінічні рекомендації щодо використання цих маркерів для діагностики ГПЕ ще не розроблені. Найбільш вивченими є експресія супресорних генів трансформованих клітин – p53 і pRb, Ki-67, PCNA, онкогенні маркери c-erbB-2, антиапоптичні протеїни Bcl-2, рецептори стероїдних статевих гормонів [134, 135]. Показано, що чим більша проліферативна активність клітин, тим вища інтенсивність руйнування клітин внаслідок апоптозу [137].

Arjunan та ін. показали [134], що рівень експресії Bcl-2 низький при простій гіперплазії та поступово зростає до атипової гіперплазії, що вказує на порушення процесів апоптозу при ГПЕ. Це дозволяє припустити, що Bcl-2 може бути терапевтичною мішенню у пацієнток з ГПЕ, у яких високий рівень експресії цього маркера [134]. Якщо порівняти рівні експресії Bcl-2 та Ki-67 при ГПЕ, то експресія Bcl-2 у двічі вища за експресію Ki-67, що вказує на більшу антиапоптичну активність при ГПЕ за дії естрогену. Водночас, високий рівень експресії Ki 67 вказує на збільшення мітотичної активності, що характеризує ГПЕ як передрак [135]. Поширеним є визначення маркерів проліферації, а саме p16 та антигену PCNA проліферуючих клітин. Проте,



інформативність визначення PCNA для клітин із швидким оновленням, таких як ендометрій менша, оскільки цей маркер має достатньо повільний катаболізм [138].

Під час діагностики ГПЕ широко використовують імуногістохімічні методи для оцінки експресії рецепторів естрогену і прогестерону [139]. Естрогенові рецептори α і β зв'язуються з одним з двох ядерних рецепторів, які кодуються незалежними генами [140]. Рецептори класично працюють як ліганд-залежні транскрипційні фактори з подальшою модуляцією експресії генів. Кілька імуногістохімічних досліджень показали ядерну експресію в обох підтипах ER в залозистих і стромальних ділянках нормального ендометрія в пременопаузі та постменопаузі. Багато досліджень вказують на важливість естрогенів у регуляції проліферації клітин ендометрія, ангіогенезі і запаленні [140]. Виявлене збільшення ER α експресія при ГПЕ в порівнянні з нормальним секреторним ендометрієм може бути надійним критерієм діагностики цього захворювання. У звичайному циклі експресія ER α в епітеліальних клітинах знижується в секреторній фазі у відповідь на зміни, що викликають експресію генів прогестероном [140].

Завдяки складним взаємодіям між циркулюючим ендометрієм і стероїдними гормонами в літературі часто зустрічаються суперечливі висновки щодо рівнів експресії ER між нормальними, гіперпластичними та злоякісними ураженнями ендометрія.

Як і естрогенові рецептори, PR є членами однієї надродини факторів транскрипції, активованих лігандом [141]. PR ізоформи здійснюють тимчасовий контроль у відділах ендометрія протягом менструального циклу у відповідь на коливання концентрації стероїдів яєчників. Хронічний вплив естрогенів без протидії прогестерону вважається ключовим компонентом у розвитку ГПЕ. Показано, що втрата PR призводить до ГПЕ та прогресування карциноми ендометрія [142].



Порушення функції ендометрія також порушується при змінах регуляції ММП, результатом чого може бути розвиток аденокарциноми [143]. В дослідженні Munro та ін. показано збільшення експресії ММП 3, яка ініціює прооксидантний стрес з подальшою дестабілізацією геному, що може призвести до злоякісної трансформації ендометрія [144].

Встановлено, що ММП 3 та ММП 9 експресуються переважно в злоякісних новоутвореннях ендометрія ніж в доброякісних пухлинах. Тому, ММП можуть бути маркерами оцінки розвитку злоякісних новоутворень матки. Окрім того, визначальними можуть бути дослідження взаємозв'язку між експресією ММП та гормональним статусом ендометріальних пухлин [145].

Доведено, що одним із факторів інтенсивного розвитку та метастазування новоутворень матки, а також передракової патології ендометрія є ангиогенез. Основний фактор ангиогенезу VEGF ініціює розвиток нових артерій. Оскільки ініціація ангиогенезу відбувається за рахунок васкулярного ендотеліального фактору росту – VEGF-A, то визначення цього показника та його рецепторів може передбачити перебіг і прогноз захворювання та ефективність терапії [135]. Показано [146], що рівень VEGF в ендометрії достовірно вищий у пацієток з гіперплазією, поліпами та карциномою ендометрія в порівнянні зі здоровими жінками, що може бути достовірним прогностичним маркером при гіперплазії та поліпах ендометрія.

В деяких роботах показана клінічна та прогностична роль експресії μРНК-генів апоптозу та гена-супресора пухлинного росту PTEN (гомолог фосфатази та тензину) при ГПЕ і новоутвореннях ендометрія [147], що вказує на роль порушення процесів апоптозу при розвитку ГПЕ та ракових станів. Зниження рівнів гена-супресора PTEN, експресії μРНК-гена NDRG1 та індексу NDRG1 / BIRC5, очевидно, можна використовувати в якості



молекулярно-генетичних предикторів несприятливого прогнозу при ГПЕ [147, 148].

На ранніх стадіях розвитку ендометрія відбувається експресія протеїну PAX2, визначення якого може бути корисним при розпізнаванні нормального ендометрія від комплексної та атипової гіперплазії та карцином. Тому, PAX2, в деяких випадках, можна використовувати в якості діагностичного маркера [149].

Ще одним діагностичним маркером ГПЕ може бути циклооксигеназа 2 типу (COX-2) – ензим, який експресується тільки в ендометрії і ніколи не виявлявся в міометрії і маткових трубах. У роботах Oplawski та ін. показано, що при ГПЕ спостерігається підвищення експресії COX-2 [150], що може розглядатися як один із маркерів проліферативних змін в ендометрії [143, 151]. Експресія COX-2 при ГПЕ є ознакою несприятливого прогнозу за рахунок стимуляції утворення простагландинів. Посилення підвищення рівня експресії COX-2 спостерігається від ГПЕ до інвазивного ендометріоїдного раку [150]. Вважають, що інгібування активності цього ензиму може знизити швидкість прогресування неопластичних процесів. Проте, іншими авторами показано, що при ГПЕ експресія COX-2 має антипроліферативну активність. Так, при зниженні активності COX-2 та одночасній експресії лептину та інтерлейкіну-1 може відбуватися патологічна проліферація ендометрія і поява мутацій [151].

Отже, аналіз літературних джерел показав, що в патогенезі ГПЕ велику роль відіграють як гормональні механізми активації ER α , так і традиційні шляхи сигнальної трансдукції Wnt, PI-2K і Bcl-2-залежний апоптоз. Тому, виявлення основних молекул-мішеней цих сигнальних шляхів перспективне для діагностики та прогнозування перебігу ГПЕ. При ГПЕ знижується експресія PR в тканинах ендометрія. Водночас, продемонстровано прогресуюче збільшення експресії PR від нетипового до атипової ГПЕ. Тому,



рівень PR можна використовувати як діагностичний інструмент при ГПЕ та як біомаркер реакції на прогестин.

Новоутворення молочних залоз зазвичай діагностується за допомогою скринінгу або симптоматики (наприклад, біль або пальпування новоутворення). Скринінг здорових жінок пов'язаний з виявленням пухлин малих розмірів, які мають менші шанси на метастазування, більш схильні до збереження грудей і обмежені пахвовим хірургічним втручанням і рідше потребують хіміотерапії [152]. Така рання діагностика призводить до зниження захворюваності і підвищення виживаності після лікування. Єдиний метод скринінгу доброякісних новоутворень молочних залоз, що в подальшому знижує малігнізацію – мамографія. Скринінгова мамографія призводить до загального зниження смертності від раку молочної залози на 19% [153].

Потенційним негативним аспектом скринінгової мамографії є хибнопозитивні результати, радіаційне опромінення, біль, занепокоєння та інші негативні психологічні наслідки. Більшість хибнопозитивних результатів при мамографії спостерігається у пацієнток у віці від 40 до 50 років. Ризик хибнопозитивного дослідження зменшується зі старшим віком [153].

Поєднання цифрового томосинтезу молочної залози зі звичайним повнопольовим цифровим мамографічним дослідженням зменшує хибнопозитивні результати і підвищує виявлення новоутворень молочних залоз [154]. Недоліком у застосуванні цифрового томосинтезу молочної залози для скринінгу новоутворень молочних залоз є подвоєння дози опромінення порівняно зі звичайною повнопольною цифровою мамографією. Щоб вирішити цю проблему, деякі установи реконструюють синтетичні 2-вимірні зображення з 3-вимірних зображень томосинтезу; цей процес зменшує дозу опромінення приблизно на 45% [155].



Поряд із мамографією для діагностики новоутворень молочних залоз використовують УЗД та МРТ молочних залоз, а також голкову біопсію. Діагностика доброякісних захворювань молочних залоз в більшості випадків може бути здійснена без оперативного втручання пацієнтів. Більшість доброякісних новоутворень не пов'язані із підвищеним ризиком подальшого раку молочної залози. Тому, слід уникати непотрібних хірургічних процедур. Для патологоанатомів, рентгенологів та онкологів важливо розпізнати доброякісні утворення та відрізнити їх *in situ* від інвазивного раку молочної залози для оцінки стану пацієнта. Визначення ризику розвитку раку молочної залози важливо для вибору найбільш раціонального методу лікування у кожному випадку.

Використання МРТ як доповнення до мамографії більше чутливе до злоякісних новоутворень молочних залоз (92,7%), ніж використання УЗД як доповнення до мамографії (52%) [154]. В результаті для жінок, у яких ризик розвитку раку молочної залози перевищує 20%, МРТ молочної залози рекомендоване як доповнення до мамографії. У цю групу входять жінки з генетичними мутаціями та жінки з лімфомою Ходжкіна, у розвиток якої можуть залучатися тканини молочної залози.

УЗД є ефективним варіантом скринінгу жінок з високим ризиком новоутворень молочних залоз, які не можуть пройти МРТ молочних залоз, або жінки з проміжним ризиком, наприклад, з щільними грудьми. Основні обмеження скринінгового УЗД – високий рівень хибнопозитивних результатів і залежність від досвіду оператора [153].

Сьогодні немає достатніх доказів на користь використання додаткових скринінгових методів візуалізації для діагностики доброякісних новоутворень молочних залоз, таких як термографія, специфічна гамма-візуалізація молочної залози, позитронна емісійна мамографія та оптична візуалізація [156].



Під час гістологічного дослідження тканин у клінічній практиці патологічні тканини зазвичай отримують шляхом тонкоголкової аспірації, біопсії або хірургічного видалення. Діагностичне завдання для патологоанатомів – діагностувати близькоспоріднені захворювання, такі як атипова гіперплазія проток та захворювання *in situ*, хвороба *in situ* та мікроінвазія, або рак проток і дольковий рак. Допоміжні імуногістохімічні і молекулярні тести можуть бути використані для допомоги охарактеризувати неоднозначну морфологію у багатьох, але не у всіх випадках [154]. Під час виготовлення зразків слід враховувати, що обробка тканин, зневоднення, використання заморожених зрізів, фіксація, декальцинація можуть впливати на якість гістологічних зрізів, які використовуються для мікроскопічної оцінки та допоміжних тестів.

Для визначення молекулярних тестів використовують метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Визначення прогностичних онкомаркерів використовують з метою прийняття критичних рішень щодо лікування на основі аналізу експресії білків, рівень яких не залежать від морфологічної характеристики пухлини. Імуногістохімічний аналіз парафінових зрізів зазвичай проводиться для оцінки експресії ER, PR і статусу Her-2/neu (HER2). Гістологічні пухлинні маркери для широкого прогностичного використання обмежені значними внутрішньопухлинними варіаціями, навіть всередині одного біоптату. Для дослідження геному новоутворення з метою точності терапії можуть використовувати секвенування генів наступного покоління [157].

Мікрочіпи ДНК і високопродуктивну зворотну транскрипцію (аналізи ПЛР для кількох генів) можна використовувати для класифікації раку молочної залози в кількох прогностичних групах [153]. Генний аналіз використовується для прогнозування ризику дистанційного захворювання та рецидиву раку молочної залози на ранніх стадіях та з метою вибору системної терапії. Ці тести значною мірою залежать від оцінки ER та генів,



пов'язаних із проліферацією, таких як Ki-67, та мають, значною мірою, замінити використання інших, одиничних маркерів ризику в клінічній практиці. Тим не менше, як згадувалося раніше, експресія ER та PR може бути гетерогенна і клітинний проліферативний статус також може бути зміненим в межах однієї пухлини. Тому, будь-який зразок взятий при біопсії для аналізу прогностичних біомаркерів не є практичним. Експресія генів як біомаркерів доброякісних пухлин молочних залоз може відігравати ключову роль у діагностиці цієї патології.

Онкогенні молекулярно-генетичні маркери ще не широко використовуються для діагностики доброякісних новоутворень молочних залоз [158]. Перспективним для діагностики та диференційної діагностики різних форм гіперплазії та аденокарциноми ендометрія може бути визначення експресії маркерів онкогенезу в ендометрії, зокрема VEGF, PTEN, Ki-67. Це дозволить говорити про вдосконалення та індивідуалізацію лікувальної тактики, оцінку ефективності різних схем терапії та прогноз малігнізації патологічного процесу.

Застосування височастотних електронних адаптерів, імпульсної доплерографії, режимів енергетичного та кольорового доплерівського картування, тканинної гармоніки, 3D зображення, еластографії та застосування контрастних речовин, які підсилюють ехо-сигнали, дає можливість детального прижиттєвого вивчення структурних особливостей новоутворень молочних залоз. Постійна еволюція діагностики новоутворень молочних залоз привела до зміни парадигми від стандартизованої діагностики до визначення унікальних генетичних композиції пацієнтів і пухлин. Діагностику доброякісних пухлин молочних залоз можна здійснювати за допомогою інтеграції аналізу стандарту імуногістохімічних маркерів та експресії генів з інформацією з анатомічною візуалізацією, а також цільовими функціональними дослідженнями.



1.3 Сучасний погляд на проблему лікування гіперплазії ендометрія з поєднаною патологією молочних залоз

При поєднаній патології гіперплазії ендометрія та доброякісних пухлинах молочних залоз не існує конкретного лікування. Більшість сучасних рекомендацій включають гормональну терапію (включаючи використання прогестину, гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ) або його аналогів або їх комбінації) або хірургічне лікування. Критерії відбору варіантів лікування при ГПЕ залежать від віку пацієнта, стану здоров'я, наявності цитолого-атипії та стану фертильності (Рисунок 1.7) [159].



Рисунок 1.7 – Схема діагностики та лікування гіперплазії ендометрія.

Примітка. *- БКЗГТ – безперервно-комбінована замісна гормональна терапія; ГПЕ – гіперпластичні процеси ендометрія.

ГПЕ без атипії добре реагує на прогестини. Гормональна терапія рекомендована жінкам, яким за станом здоров'я не рекомендоване



оперативне втручання (через супутні захворювання). Однак жінки з атиповими ГПЕ або стійкими ГПЕ без атипії, що є симптоматичними (аномальна маткова кровотеча), лікуються за допомогою гістеректомії. Серед жінок, які сподіваються на пологи, лікування ГПЕ є складним, вимогливе консервативне лікування незалежно від того, чи є гіперплазія з атипією чи без неї [159].

Для лікування ГПЕ найчастіше використовують синтетичні гестагени прогестини з подібними ефектами, які, як і прогестерон, використовують для індукції регресії ГПЕ у жінок без атипії або тих, які бажають зберегти фертильність. Прогестини можуть забезпечити гормональну контрацепцію як окремо, так і з естрогеном, і запобігти розвитку ГПЕ, пов'язаного з естрогеном. Крім того, прогестини зменшують клітинну проліферацію, індукуючи апоптоз та інгібуючи ангіогенез в міометрії, що безпосередньо лежить в основі комплексу ГПЕ. Прогестини можна вводити пацієнтам перорально, внутрішньом'язево, у вигляді вагінального крему або внутрішньоматково. Таке лікування ефективне у пацієток з ГПЕ з або без атипіїв [159].

Режим і тривалість лікування прогестином мають важливе значення для його успіху. Зниження ГПЕ зазвичай визначається після 10-тижневого прийому, але значні реакції зазвичай спостерігаються і після 3-місячної терапії прогестинами, з медіаною часу до відновлення 6 місяців [160]. У разі відсутності відповіді можна продовжити терапію прогестином або провести гістеректомію.

Медроксипрогестерон (МП (медроксипрогестерону ацетат)) – синтетичний стероїдний прогестин, який зазвичай використовується для лікування відсутності або нерегулярної менструації, або аномальних маткових кровотеч. МП запобігає надмірному росту слизової оболонки матки у жінок у постменопаузі, які отримують гормон естроген, і знижує ризик прогресування ГПЕ. Дослідження Ushijima et al. [161] показало, що у 82%



пацієнтів з ГПЕ була позитивна відповідь на МП, у 18% пацієток, які отримували схему лікування МП 25-73 міс спостерігалася часткова відповідь. Інше дослідження повідомило про 54,8% ремісії за умов застосування МП [162]. МП зазвичай вводять по 10 мг на добу, перорально і безперервно протягом 6 тижнів або циклічно протягом 3 місяців (2 тижні кожного місяця) [161]. У пацієнтів, які мають лише часткову відповідь, застосування МП можуть продовжувати ще на 3 місяці перорально в дозі 10 мг чотири рази на добу.

Мегестролу ацетат (МА) – це стероїдний прогестин (зокрема, 17-гідроксильований прогестерон) з переважно прогестаційною та антигонадотропною дією, який пригнічує проліферацію клітин в матці та здатний лікувати ГПЕ. Деякі дослідження повідомляють про повну ремісію гіперплазії у більш ніж 90% пацієнтів [163].

Левоноргестрел – прогестин другого покоління (синтетичний прогестаген), зазвичай використовується як активний компонент деяких гормональних контрацептивів. Поширений препарат для лікування ГПЕ. Це препарат ефективно протидіє естрогеновим ефектам. У жінок, які отримували левоноргестрел, виявляли гістологічно нормальний показник ендометрія після 6-місячної терапії. Виявлено, що циклічне застосування прогестагенів менш ефективне, ніж безперервна пероральна терапія [138]. У жінок в перименопаузі з неатиповою ГПЕ, яких лікували левоноргестрелом, на 88,1% спостерігалася ефективність препарату через 12 місяців лікування [164].

Норетистерон – синтетичний перорально активний стероїдний прогестин з антиандрогенними та антиестрогенними ефектами. Використовується як оральний контрацептив або для лікування передменструального синдрому, нерегулярних інтенсивних кровотеч, нерегулярних і хворобливих менструацій, клімактеричного синдрому в поєднанні з естрогеном, або для відтермінування менструації [165]. Різні



дослідження підтвердили використання норетистерону як засобу для зниження ГПЕ у жінок у постменопаузі, які отримували естрадіол [166].

Хоча прогестини широко використовуються під час нехірургічного лікування ПГЕ, але показники резистентності становлять від 12% до 53% [161]. Невдача лікування прогестинами може залежати від віку пацієнта, стану здоров'я, ступеня або типу гіперплазії.

Резистентність може бути пов'язана з недостатнім/низьким рівнем рецепторів прогестину, зокрема PR-B, перед лікуванням або змінами регуляторної функції PR, коактиваторами та корепресорами [167]. Іншими молекулярними механізмами резистентності до прогестину є порушення регуляції TGF- α і EGFR в залозистих клітинах ендометрія, експресія Fas/FasL, а також резистентність до інсуліну [158]. Тому, такі запобіжні заходи, як регулярні огляди та біопсія, є рекомендовані пацієнтам, які перебувають на терапії прогестинами.

У терапії ГПЕ також використовують:

Даназол – синтетичний андроген, (похідне 17 α -етинілтестостерону), який зазвичай використовується як варіант лікування ендометріозу. Даназол також може викликати гіпоестрогенність, гіпоандрогенний стан в матці, що призводить до атрофії ендометрія. Різні дослідження показали позитивний ефект даназолу при ГПЕ [168]. Крім того, він запропонований як ефективний та безпечний альтернативний засіб прогестерону для лікування ГПЕ. Внутрішньоматкові спіралі, що містять даназол також можуть бути новим та ефективним методом лікування ГПЕ. Однак деякі дослідження показали, що даназол може збільшувати ризик раку яєчників у жінок з ендометріозом [168].

Геністеїн – ізофлавоноїд, який є інгібітором протеїнтирозинкінази та топоізомерази-II. Показано, що геністеїн пригнічує індуковані естрогеном гени, такі як c-fos і c-jun, а також внутрішні цитокіни IL-1 α та TNF- α через цитокін- та ER-опосередковані шляхи. Лікування протягом 6 місяців

геністеїном викликає 42% позитивну відповідь у жінок в пременопаузі з неатиповими ГПЕ [169].

Метформін (N,N-диметилбігуанід) належить до класу бігуанідів, зазвичай використовується для лікування цукрового діабету 2 типу [170] та синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), особливо у пацієнтів із зайвою вагою та ожирінням, або у випадках, коли резистентність до інсуліну може бути важливим фактором [171]. Оскільки інсулінорезистентність асоціюється з виникненням атипових ГПЕ, а метформін проявляє антипроліферативний, антиінвазивний та антиметастатичний ефект при численних видах раку, то його використання є логічним підходом у лікуванні ГПЕ [172, 173, 174], що може посилювати ефективність прогестинотерапії або подолання резистентності до прогестину, викликаною виснаженням PR при тривалій терапії прогестином. Цікаво, що метформін індукує експресію PR в клітинах ендометрія [175]

Erdemoglu та ін. [176] продемонстрували антипроліферативну дію метформіну на ендометрій у мишей, які отримували естрадіол або тамоксифен. Встановлено кілька досліджень метформіну як ефективного антиестрогенного засобу для контролю аномалій ендометрія, проліферативних розладів або атипової ГПЕ [171]. Tas та ін. [177] показав, що метморфін послаблює естроген-індуковані ГПЕ.

Лікування ГПЕ можливе аналогами ГнРГ. Ендометрій містить рецептори ГнРГ, а агоністи ГнРГ можуть знижувати ГнРГ рецептори при тривалому впливі. Аналоги ГнРГ пригнічують гіпоталамус-гіпофіз-яєчниковий шлях, у такий спосіб пригнічуючи вироблення естрогену. Таким чином, аналоги ГнРГ проявляють непрямий антипроліферативний вплив на клітини ендометрія [178]. Це призводить до розвитку нових і перспективних шляхів терапії ГПЕ. ГнРГ застосовують в дозі 1 ампула/3,75 мг внутрішньом'язово кожні 28 днів протягом 6 місяців для лікування жінок з ГПЕ без атипії. Однак у 25% пацієнтів спостерігався рецидив гіперплазії



після 16 місяців завершення терапії. Тому, необхідні подальші дослідження для визначення ефективної дії аналогів ГнРГ до того, як його можна буде рекомендувати для клінічного застосування у пацієнтів з атиповою гіперплазією [179].

Для покращення регенеративних властивостей та запобігання рецидиву диспластичних змін епітелію матки у післяопераційному періоді проводять відновне лікування із застосуванням вагінальних супозиторіїв Ревітаксанабір. До їх складу входять гіалуронова кислота, екстракти календули (60 мг), алое (60 мг), олії чайного дерева (2 мг), а також олійний екстракт центели азійської (20 мг). Завдяки цьому препарат має виражені антибактеріальні, протизапальні, регенеративні та імуномодуючі властивості. [180, 181, 182].

Оскільки ГПЕ може прогресувати в карциному ендометрія, то інколи застосовують хірургічні способи лікування ГПЕ з атипією [183]. Описано кілька хірургічних варіантів лікування атипової гіперплазії ендометрія: термічна абляція, лазерна терапія або резектоскопічна хірургія. Термобалонна абляція ендометрія або резектоскопічна терапія ендометрія є можливим, безпечним та ефективним варіантом лікування для простих і складних неатипових ГПЕ; однак може бути розглянута гістеректомія [184]. Ефективним методом лікування є резектоскопічна хірургія ГПЕ без атипії, особливо для тих, хто має високий ризик для медикаментозної терапії або гістеректомії. Жінкам у постменопаузі з атиповими ГПЕ рекомендується проводити гістеректомію із супутньою двосторонньою сальпінгоофоректомією, а не окремою гістеректомією [178]. Жінки, які перенесли гістеректомію, мають більш високий ризик розвитку стресового нетримання сечі. Хоча хірургічні модуляції добре розвинені, проте необхідні дослідження з більшою кількістю пацієнток, щоб говорити про безпеку та ефективність, перш ніж вони можуть бути рекомендовані для всіх пацієнток з ГПЕ.



Використання селективних модуляторів рецепторів прогестерону (СМРП) також є ефективним у лікуванні пацієток із міомою матки та ожирінням. У роботі Макарчук О.М. та ін. [185] показано, що використання СМРП уліпристалу ацетату є більш ефективним, ніж ін'єкції а-ГнРГ, не тільки у якості передопераційної підготовки, але і як монотерапія міоми матки, особливо у пацієток з метаболічними розладами.

Луценко Н.С. та ін. показали [186], що в лікуванні міоми матки перспективним є застосування нових технологій, які охоплюють емболізацію маткових артерій.

Отже, рекомендовані на сьогодні схеми лікування ГПЕ включають циклічну прогестинову терапію, терапію ГнРГ та гістеректомія. Основні обмеження хірургічних методів (гістеректомія, гістероскопічна резекція/абляція ендометрія) полягають у тому, що вони призводять до видалення або порушення роботи ендометрія і можуть викликати безпліддя та значні побічні ефекти. Прогестини продовжують залишатися ефективним засобом, особливо для пацієнтів із ГПЕ або PR-позитивними захворюваннями, деякі з яких досягають тривалої ремісії [187]. На жаль, лікування прогестинами сприяє зниженню PR, тим самим спричиняючи неефективність лікування. До недоліків терапії ГнРГ відноситься висока вартість, симптоми менопаузи та демінералізація кісток, пов'язані з тривалою терапією [188]. Крім того, передопераційне застосування ГнРГ вважається фактором ризику рецидиву фіброми. Подальші дослідження для визначення нових сполук і стратегій лікування для цього захворювання є виправданими.

Розробка персоналізованих терапевтичних засобів при ГПЕ вимагає ретельного дослідження молекулярної модуляції при ГПЕ та пухлинах ендометрія. Оскільки ГПЕ в основному є гормонозалежною проблемою з високою експресією ER та/або PR, то спрямована дія препаратів на ER може бути ефективним підходом до розробки нової стратегії лікування цього захворювання. Такий підхід включає чисті антиестрогени, що являють собою

ендокринно-цільову терапію. Механізм дії включає конкуренцію з лігандами ER і регуляцію зниження рівня ER.

Найбільш обґрунтованим патогенетичним методом терапії з врахуванням гормональної регуляції молочних залоз слід вважати використання гормональних засобів. Сьогодні показана ефективність використання тих чи інших гормональних засобів для лікування доброякісної патології молочних залоз.

Першими препаратами, розробленими для лікування гормонозалежних новоутворень молочних залоз були антиестрогени, такі як тамоксифен. Сьогодні показано, що інгібітори ароматази третього покоління за ефективністю дії перевершують тамоксифен з точки зору зниження ризику рецидиву і рекомендовані для лікування жінок у постменопаузі з гормонорецептор-позитивними новоутвореннями молочних залоз, як у метастатичних, так і в ад'ювантних і неоад'ювантних умовах.

Бромокриптин (парлодел, достинекс) – специфічний агоніст дофамінових рецепторів, який призначають при мастопатії з метою корекції проявів латентної гіперпролактинемії. При патологічній гіперпролактинемії рекомендовано використовувати прямий стимулятор D₂-дофамінових рецепторів, пролонгований інгібітор секреції пролактину з вираженою селективністю [189].

Багатьма дослідниками признається той факт, що правильно підібрана низькодозова гормональна контрацепція володіє лікувально-профілактичною дією по відношенню до дисгормональних дисплазій молочних залоз. Показано, що використання оральних контрацептивів щорічно може попередити розвиток мастопатії у жінок [190]. Вважається, що гормональні контрацептиви знижують ризик розвитку раку молочних залоз у 2 рази. Найчастіше в терапії мастопатії використовують гестагени [190].

У лікуванні проліферативних процесів в молочних залозах у пацієнтів раннього репродуктивного віку в комплексі з іншими препаратами

рекомендують застосовувати Енат 400 [191] та інші препарати [192], які володіють антиоксидантною, антипроліферативною, проапоптотичною і протипухлинною дією та є відносно безпечними засобами. Про ефективність лікування, що дозволяє подолати оксидативний стрес при репродуктивних порушеннях, вказує і робота Пирогової В.І. та ін. [193]. Іншими авторами рекомендована фітоселективна терапія для лікування безпліддя та доброякісних захворювань молочних залоз [194].

Незважаючи на участь естрогенів в етіології та прогресуванні пухлин молочних залоз, близько 30% з цих пухлин не експресують ER, і тоді вони рефрактерні до антиестрогенної терапії. Крім того, близько 40% пухлин молочних залоз мають ER, але не реагують на гормональну терапію [74]. Ці висновки виправдовують оцінку механізму дії естрогену та роблять необхідним вивчення можливих альтернативних і синергічних механізмів, які здатні регулювати пухлинний генез і прогресування онкогенезу молочних залоз. При цьому стає необхідним вибір тактики лікування жінок репродуктивного віку з диспластичними ураженнями епітелію шийки матки та аденоміозом [195].

Під час лікування пухлин молочних залоз у жінок з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) доречно було б застосовувати інгібітори ароматази, які здатні пригнічувати синтез естрогену в жировій тканині. Проте, такий ефект може частково протидіяти постійним високим рівням лептину, здатним самотійно виконувати певну стимулюючу дію на проліферацію пухлини.

У світлі цих міркувань терапія антиестрогенами та інгібіторами ароматази може мати: різну ефективність для жінок у постменопаузі з пухлинами молочних залоз щодо ІМТ та рівня лептину. Показано, що частота рецидивів у групі пацієток, які приймали анастрозол була нижча, ніж у групі жінок, яким застосовували тамоксифен незалежно від ІМТ. Хоча, користь анастрозолу була більша у худих жінок ($ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ проти $ІМТ < 28 \text{ кг/м}^2$) [196]. Одне з можливих пояснень: більш високий рівень естрогену є



результатом високого ІМТ, що може призвести до неповного пригнічення анастрозолом. Тому, жінкам з високим ІМТ можуть знадобитися більш високі дози для досягнення повної протипухлинної ефективності цього препарату. Ці факти вказують на необхідність коригування дози інгібіторів ароматази залежно від маси тіла, що матиме вирішальне значення при визначенні того, чи можуть бути результати лікування хворих на новоутворення молочної залози із зайвою вагою та ожирінням покращені [197].

Деякі дослідження показують, що зниженню росту пухлин молочних залоз можуть сприяти селективні інгібітори COX-2 та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Фактично, COX-2 надмірно експресується приблизно в 40% жінок з пухлинами молочних залоз, імовірно, індукція відбувається у відповідь на подразники, такі як цитокіни [198]. НПЗП можуть проявляти антиканцерогенний ефект при пухлинах молочних залоз, не лише як інгібітори COX-2, але через зниження рівня простагландинів, естрогенів та/або пролактину. Крім того, деякі дослідження показують, що в різних трансформованих клітинах НПЗП індукують активують мітохондріальні проапоптотичні протеїни, такі як Bax і Bak, і знижують регуляцію антиапоптотичних протеїнів, таких як Bcl-2 і Bcl-xl [197]. Окрім того, вони підвищують проникність мітохондріальної мембрани і вивільнення цитохрому c у цитозоль, що призводить до активації каспаз і апоптозу клітин [80].

Один із можливих протипухлинних ефектів НПЗП – зниження синтезу простагландинів через ацетилювання та інгібування COX. Однак, показано, що НПЗП проявляють антипроліферативний ефект і відносно ліній пухлинних клітин, які не експресують COX-1 або COX-2, а також відносно фібробластів ембріонів миші, у яких обидва ензими неактивні [199]. Ці дослідження вказують на те, що COX-незалежні шляхи також можуть сприяти протираковій дії НПЗП. Аспірин здатний індукувати апоптоз через



ацетилювання протеїнів-супресорів пухлини p53, що призводить до модуляції його цільових генів. Іншим можливим механізмом, за допомогою якого каскад COX/простагландин E2 (PGE2) сприяє розвитку пухлин молочних залоз, є збільшення вироблення естрогену. Відомо, що PGE2 посилює активність ароматази, що призводить до підвищення синтезу естрогенів, а останнім часом, навпаки, спостерігалось дозозалежне зниження активності ароматази в клітинах раку молочної залози після лікування НПЗП, селективним інгібітором COX-1 і COX-2 [199]. Лабораторні результати показали, що вироблення естрадіолу в клітинах молочних залоз зменшується під впливом селективного інгібітора COX-2 целекоксибу [199].

Сьогодні існує ряд препаратів, які ефективно використовують для лікування раку молочної залози та можуть мати позитивний ефект при лікуванні ГПЕ. Так, фулвестрант (ICI 182,780) використовується для лікування метастатичного раку молочної залози та позитивно впливає на гормон-рецептори у жінок у постменопаузі шляхом посилення деградації ГПЕ [200].

Специфічна дія тамоксифену в матці також може бути цікавою областю досліджень у розробці нових препаратів, що запобігають естрогенній активності матки в комбінації з терапією тамоксифеном при лікуванні раку молочної залози. Комбінація з прогестином або циклічна терапія тамоксифеном при лікуванні новоутворень молочних залоз потребує більшої уваги для запобігання тамоксифеном індукування гіперплазії ендометрія. Терапія, спрямована на імунні цитокіни, які підвищені при ГПЕ та новоутвореннях молочних залоз, також є багатообіцяючим аспектом для дослідження. Показано, що нейтралізуюче антитіло до людського IL-22 інгібує проліферацію клітин ендометрія [201]. Множинні нейтралізуючі антитіла можна застосовувати при лікуванні ГПЕ, якщо їх токсичність не перевищує визначені межі [202].



Жирова тканина, окрім яєчників, є найпоширенішим місцем перетворення андрогенів в естроген. Цей локально синтезований естроген є результатом надмірної експресії P450-ароматази в ендометріозній тканині і підвищує ризик гіперпроліферації ендометрія [203]. Інгібітори ароматази можуть пригнічувати вироблення естрогену і таким чином зменшувати рівні естрогену. Прикладами інгібіторів ароматази можна навести летрозол (Femara, Novartis, Базель, Швейцарія), анастрозол (Арімідекс, АстраЗенека, Лондон, Великобританія) та екземестан (Aromasin, Pfizer, Нью-Йорк, США), які зазвичай використовуються для лікування раку молочної залози, а також вважаються корисними для лікуванні ГПЕ [204]. Показано [205], що анастрозол або летрозол зменшують товщину ендометрія у пацієнтів з ГПЕ. Останні дослідження показали, що летрозол є хорошим терапевтичним засобом для ГПЕ без атипії [206, 207]. Також виявлено, що анастрозол є цікавим новим методом лікування ГПЕ в жінок з ожирінням у постменопаузі [208]. Хоча тамоксифен є добре відомим індуктором проліферації ендометрія, проте він також є основним варіантом лікування новоутворень молочних залоз. Тому не можна ігнорувати його важливість як потужного терапевтичного засобу, особливо при поєднаних патологіях молочних залоз та ендометрія. Проведені різноманітні дослідження для подолання побічних ефектів тамоксифену на матку. Проте, необхідно пам'ятати про те, що успіх лікування пацієнок з новоутвореннями молочних залоз у поєднанні з ГПЕ зумовлений, перш за все, ретельним обстеженням пацієнтки, включаючи клінічні, ультразвукові, рентгенологічні методи дослідження; індивідуальним вибором метода терапії.

Резюме

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) та доброякісні новоутворення молочних залоз є поширеними патологіями серед жінок репродуктивного віку. Вони мають спільні етіопатогенетичні механізми,



зокрема гормональний дисбаланс, порушення місцевого імунітету та вплив естрогенів без належної протидії прогестерону.

ГПЕ характеризуються неконтрольованим розростанням ендометріальних залоз, що може призводити до атипових змін і підвищеного ризику малігнізації, особливо у жінок у перименопаузальному періоді. Основними факторами, що сприяють розвитку ГПЕ, є гіперестрогенія, метаболічні порушення (ожиріння, цукровий діабет), ендокринні дисфункції та запальні процеси.

Доброякісні пухлини молочних залоз, зокрема фіброаденоми та фіброзно-кістозна мастопатія, також є гормонозалежними утвореннями, які виникають унаслідок впливу естрогенів та дисфункції гіпоталамо-гіпофізарної системи. Особливу роль у патогенезі цих процесів відіграють ендокринні порушення, хронічний стрес, генетичні фактори, а також зміни у метаболізмі жирової тканини.

Доведено, що надмірна продукція естрогенів та інсулінорезистентність можуть одночасно сприяти розвитку як ГПЕ, так і доброякісних пухлин молочних залоз. Крім того, запальні та імунні процеси, які супроводжують ці патології, можуть створювати сприятливе середовище для проліферації та атипових змін у тканинах.

Важливим аспектом є диференційна діагностика та пошук нових молекулярно-генетичних маркерів, що дозволять точніше прогнозувати ризик малігнізації та рецидивів ГПЕ і доброякісних пухлин молочних залоз. Подальші дослідження в цій сфері можуть сприяти розробці персоналізованих підходів до лікування та профілактики цих патологій.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Клінічна характеристика хворих

У роботі проведено комплексне клінічне обстеження хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні акушерства та гінекології КНП «Міський пологовий будинок №3» або спостерігалися амбулаторно на базі КНП «Міська лікарня №10» ЗМР з 2016 по 2023 рр.

У дослідження включено 90 жінок віком від 18 до 47 років. Основну групу (30 пацієнток – 33,3% від загальної кількості пацієнток) склали хворі, у яких діагностували ГПЕ та доброякісні захворювання молочних залоз. Групу порівняння склали хворі, у яких діагностували ГПЕ без супутньої патології молочних залоз (30 пацієнток – 33,3% від загальної кількості жінок). До контрольної групи увійшло 30 здорових жінок.

У всіх пацієнток досліджуваних груп діагноз був морфологічно верифікований. Встановлення діагнозу ГПЕ здійснювали на підставі результатів комплексного обстеження, яке складалося з клінічних, інструментальних, апаратних та клініко-лабораторних досліджень. Під час збору анамнезу враховували скарги пацієнток (диспареунію, безпліддя, наявність больового синдрому), особливості статевої, менструальної та дітородної функції (кількість вагітностей і пологів, аборти та їх ускладнення). Докладно визначали сімейний анамнез, наявність соматичної патології, наявність або відсутність супутніх ендокринно-обмінних порушень, репродуктивну функцію, куріння, прийом гормональних препаратів протягом життя, а також для корекції тих чи інших порушень нормального функціонування ендометрія. Усі отримані результати заносили у спеціально розроблену реєстраційну карту.



Усіх пацієнток з ГПЕ розділили на дві групи – основну групу та групу порівняння. У кожній з цих груп проаналізували тип гіперплазії ендометрія, представленого в таблиці 2.1. У кожному із груп найбільше увійшло пацієнток з гіперплазією ендометрія без атипії – 21 (70%) пацієнтка в основній групі і 25 (83,33%) пацієнток в групі порівняння. З атиповою гіперплазією ендометрія включили 6 (20%) пацієнток – в основну групу і 3 (10%) пацієнтки – в групу порівняння. Найменша кількість пацієнток була із виявленими поліпами в ендометрії: 3 (10%) хворих жінки – в основній групі і 2 (6,67%) – в групі порівняння (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих за типом гіперпластичних процесів в ендометрії

Патологія ендометрія	Основна група		Група порівняння	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
Поліпи	3	10	2	6,67
Гіперплазія ендометрія без атипії	21	70	25	83,33
Атипова гіперплазія ендометрія	6	20	3	10
Всього	30	100	30	100

Залежно від вікового періоду фертильності та патології ендометрія ми також поділили пацієнток на групи (табл. 2.2). Як видно з наведених даних, у жінок раннього репродуктивного віку як в основній групі, так і в групі порівняння поліпи не виявляли. Поліпи виявлялися у пацієнток на середній і пізній стадії фертильного віку, як в групі порівняння, так і в основній групі. Кількість жінок у групі порівняння, які мали поліпи ендометрія виявилася однаковою в середній і пізній стадіях фертильного віку – по 1 хворій жінці (3,33%). Водночас, в основній групі поліпи виявили у 2 (6,67%) жінок на



5718211634984683

стадії середнього фертильного віку та в 1 (3,33%) жінки на пізній стадії фертильного віку (табл. 2.2). Атипова гіперплазія ендометрія найчастіше зустрічалася у жінок раннього репродуктивного віку: 2 (6,67%) пацієнтки – в групі порівняння і 2 (6,67%) пацієнток – в основній групі (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих залежно від вікового періоду та патології ендометрія

Група порівняння						
Патологія ендометрія	Стадії фертильного віку					
	Рання стадія (18-22 роки)		Середня стадія (23-40 років)		Пізня стадія (41-47)	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
Поліпи	-	-	1	3,33*	1	3,33*
Гіперплазія ендометрія без атипії	7	23,33	10	33,33*	8	26,68
Атипова гіперплазія ендометрія	2	6,67	1	3,33*	-	-
Всього	9	30	12	39,99	9	30,01
Основна група						
Патологія ендометрія	Стадії фертильного віку					
	Рання стадія (18-22 роки)		Середня стадія (23-40 років)		Пізня стадія (41-47)	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
Поліпи	-	-	2	6,67*	1	3,33*
Гіперплазія ендометрія без атипії	1	3,33	7	23,33*	12	40*
Атипова гіперплазія ендометрія	2	6,67	2	6,67*	3	10*
Всього	3	10	11	36,67	16	53,33

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником групи жінок раннього репродуктивного віку, $p < 0,05$.



Неатиповий гіперпластичний процес в ендометрії у жінок репродуктивного віку основної групи був виявлений у 7 разів частіше у жінок середнього фертильного віку та у 12 разів частіше у жінок пізнього фертильного віку порівняно із жінками раннього репродуктивного віку (табл. 2.2).

Отже, розподіл жінок на основну групу та групу порівняння за віковими характеристиками та видом ГПЕ був однаковим, з найбільшою частотою виявлення гіперплазії ендометрія без атипії та з найменшою частотою виявлення атипової гіперплазії ендометрія. В обох групах атипова гіперплазія ендометрія однаковою мірою зустрічалася у пацієнок раннього репродуктивного віку, тоді як поліпи і гіперплазія ендометрія без атипії частіше зустрічалася у пацієнок на середній і пізній стадіях фертильного віку.

Враховуючи, що ендокринно-обмінні порушення в організмі жінок впливають на розвиток гіперпластичних процесів в ендометрії, щоб уникнути їхнього можливого впливу на патогенез гіперпластичних процесів ми аналізували особливості менструальної функції, дітородну функцію, ожиріння, наявність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету.

При аналізі менструальної функції враховувалися регулярність, тривалість кровотечі, об'єм крововтрати, перед- та постменструальні кров'яні виділення. У групі порівняння нормальний менструальний цикл був у 22 (73,3%) пацієнок, а порушений – у 8 (26,7%) жінок. В основній групі нормальна менструація спостерігалася у 12 (40%) пацієнок, а порушена – у 18 (60%) пацієнок. Дітородну функцію оцінювали за наявністю чи відсутністю пологів, тобто враховували як первинне, так і вторинне безпліддя. Жінки, що народжували, склали 70 % випадків (21 пацієнтка), а з безпліддям були 30 % (9 жінок) у групі порівняння. В основній групі було 53,33% (16 осіб) жінок, які народжували і 46,67% (14 жінок) випадків з безпліддям. Ожиріння оцінювали за чисельним значенням ІМТ понад 30



[209]. В основній групі та в групі порівняння жінок з ожирінням не було. Також у дослідження не включали жінок з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом.

Отже, критеріями включення пацієнток у дослідження були: репродуктивний вік, діагностовані ГПЕ, доброякісні захворювання молочних залоз, обтяжений гінекологічний анамнез. Критерії виключення: ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гормональна і внутрішньоматкова контрацепція, антибактеріальна терапія протягом чотирьох тижнів до обстеження.

Під час клінічних досліджень дотримувались заходів безпеки для здоров'я пацієнток, захисту їх прав і морально-етичних норм, що відповідають Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини, принципам Гельсінської декларації прав людини [210].

При виявленні доброякісних захворювань молочних залоз, зокрема мастопатії, у основній групі пацієнток аналізували скарги й акцентували увагу на наявність вузлових новоутворень, спонтанних виділень із сосків, наявність болю, почервоніння, підвищення температури тіла тощо. Під час вивчення анамнезу уточнювали давність, динаміку хвороби, наявність результатів додаткових методів обстеження. Огляд молочних залоз проводили за загально прийнятою методикою. Пальпацію здійснювали спочатку у вертикальному, а потім у горизонтальному положенні пацієнток. Послідовно здійснювали обстеження кожного квадранта і субареолярної ділянки обох молочних залоз. Звертали увагу на наявність болісних відчуттів, вузлових утворень, локальної гіпертермії. Найчастіше мастопатія виявлялася у жінок на пізній стадії фертильного віку – у 16 (53,33%) жінок та у жінок на середній стадії фертильного віку – у 11 (36,67%) жінок (табл. 2.3), що статистично достовірно вище у порівнянні із жінками раннього репродуктивного віку ($p < 0,05$). Так, у жінок раннього репродуктивного віку виявлення мастопатії було найнижчим – у 3 (10%) пацієнток (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 - Частота виявлення мастопатії в жінок на різних стадіях фертильного віку

Патологія молочних залоз	Стадії фертильного віку					
	Рання стадія (18-22 роки)		Середня стадія (23-40 років)		Пізня стадія (41-47)	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
Мастопатія	3	10	11	36,67	16	53,33

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з показником групи жінок раннього репродуктивного віку, $p < 0,05$.

Аналіз доброякісних захворювань молочних залоз жінок основної групи показав наявність різних видів мастопатії. У 7 (23%) виявлена вогнищева форма мастопатії, яка характеризувалася присутністю в молочних залозах поодиноких вузлів. Множинні ущільнення в молочній залозі (дифузна мастопатія) виявлялися у 12 (40%) жінок. Фіброзно-кістозна мастопатія (кісти, внутрішньопротокові папіломи і фіброаденоми) виявлялася у 11 (37%) пацієнток з доброякісними захворюваннями молочних залоз (Рисунок 2.1).

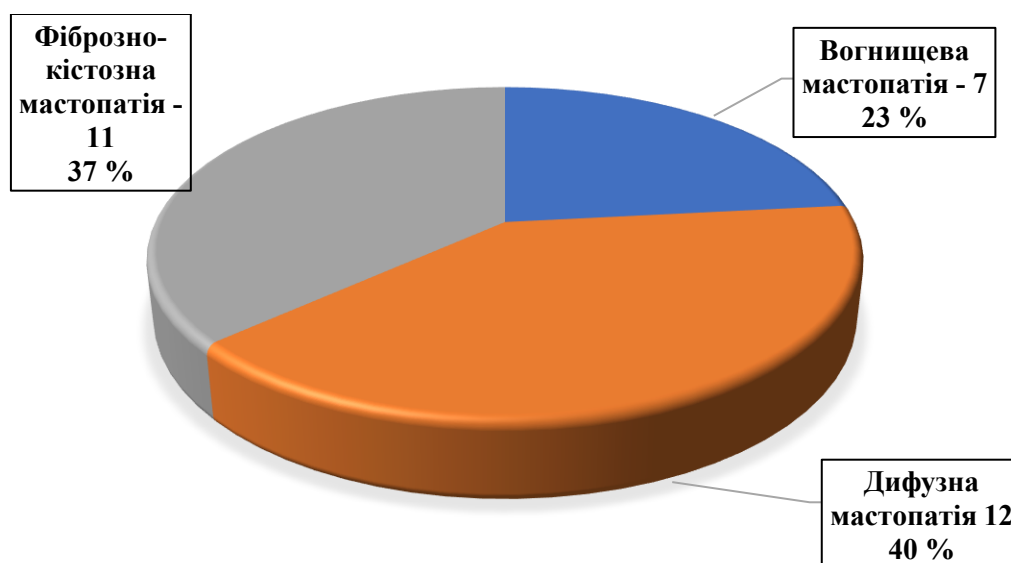


Рисунок 2. 1 – Розподіл жінок основної групи за видом мастопатій.



Обстеження пацієнток основної групи проводилося комплексно: збір анамнезу, гінекологічний огляд, цитологічне дослідження зіскрібка з цервікального каналу, аспірату з порожнини матки, гістологічне дослідження матеріалу, УЗД, гістерорезектоскопія, комп'ютерна томографія органів малого таза та черевної порожнини (за показаннями), мамографія молочних залоз, клініко-біохімічне дослідження плазми сироватці крові.

Всім пацієнткам з ГПЕ групи порівняння проведено лікування згідно з наказом №869 від 5.05.2021 р. про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія". У пацієнтів з ГПЕ без атипії застосовували шляхом внутрішньом'язової ін'єкції медроксипрогестерону по 150 мг/добу кожні 90 діб або перорально у безперервному режимі, наприклад, прогестерон мікронізований 100-300 мг/добу.

У жінок з атиповою гіперплазією ендометрія, які бажали зберегти фертильність також лікували медикаментозно з попередженням про ризики злоякісного новоутворення й подальшого прогресування до раку ендометрія. Для лікування атипової гіперплазії ендометрія застосовували ін'єкційно або перорально прогестагени у безперервному режимі тривалістю 6 місяців, а також аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону тривалістю до 4 місяців. Серед аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону застосовували Дифереліну з діючою речовиною триптореліном. Диферелін застосовували у вигляді 1 внутрішньом'язової ін'єкції – 3,75 мг кожні 4 тижні. Лікування розпочинали у перші 5 днів менструального циклу. Тривалість лікування залежала від початкового ступеня тяжкості ГПЕ та зменшення клінічних проявів під час лікування. Курс лікування – 4 місяці. Другий курс лікування триптореліном або іншим аналогом гонадотропін-рилізінг гормону не проводили (не рекомендується).



Під час медикаментозного лікування проводили динамічне спостереження за результатами лікування. Мінімальний перелік обстежень, необхідних для моніторингу стану ендометрія передбачав збір детального анамнезу симптомів та ознак, що вказують на прогресування захворювання, гінекологічне обстеження та біопсію ендометрія. Біопсію ендометрія при гіперплазії ендометрія проводили з інтервалом у 3 місяці, доки не було отримано два негативних результати біопсії поспіль.

За схемою лікування пацієнтів основної групи поділили на 2 підгрупи. Пацієнток першої підгрупи (n=16 хворих) лікували комерційним препаратом Деназолом (17 а-прегна-2,4-дієн-20-іно (2,3-) ізоксазол-17-ол), який пригнічує виділення гіпофізарних гонадотропних гормонів (гормонів гіпофіза, стимулюючих утворень гормонів у статевих залозах): ЛГ та ФСГ. Доза препарату на добу становила від 200 до 800 мг (в 2-4 прийома). Курс лікування тривав від 3 до 6 місяців.

Хворим другої підгрупи (n=14 пацієнток) призначали медроксипрогестерон за схемою лікування описаною вище та препарат Достинекс (діюча речовина – каберголін). Каберголін призначали по 0,5 мг 2 рази на тиждень (наприклад у понеділок та четвер) під час їди. Тривалість лікування до 3 місяців.

Отже, за лікуванням пацієнти були розділені наступним чином (Рисунок 2.2):

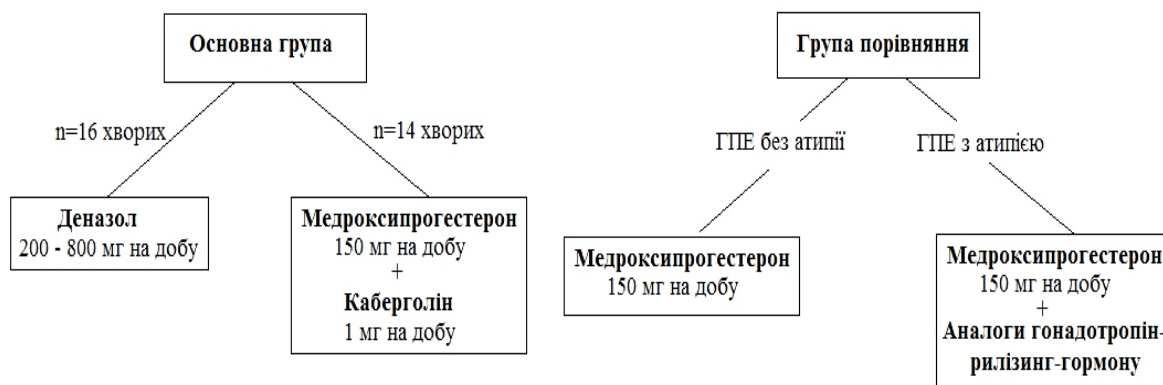


Рисунок 2.2 - Схема лікування пацієнок групи порівняння та основної групи.

Критерії виключення: припинення прийому ліків у разі відсутності гормонального ефекту до 16 тижнів; прогресування захворювання на 8, 16 і 24 тижні або відсутність ремісії на 32 тижні; важкі побічні ефекти (прогресуючі або стійкі). Моніторинг за станом пацієнтів проводився до 12 місяців після припинення лікування.

2.2 Методи дослідження

У всіх пацієнок з ГПЕ проводили гістологічне дослідження зіскрібків із порожнини матки, а також матеріалу, отриманого при гістероскопії (біопсії). Отримання гістологічних препаратів проводили за стандартною методикою, яка включала: фіксацію зрізів в 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднення у спирті зростаючої концентрації, заливання в парафінові блоки. Зрізи виготовляли товщиною 5-7 мкм за допомогою мікротома «Microm HM 315 (Thermoscientific)». Після цього проводилося фарбування зрізів гематоксиліном та еозином. При гістологічному дослідженні враховували характер патологічного процесу та визначали мітотичний індекс та кількість патологічних мітозів при різних формах ГПЕ



[211]. Після мікроскопування препаратів визначали гістологічну структуру тканини ендометрія.

Ультразвукове дослідження. Усім пацієнтам проводили УЗД малого таза (трансабдомінальне та трансвагінальне) з комплексним використанням доплерографічного дослідження. УЗД проводили на ультразвуковому сканері TOSHIBA NEMIO SSA-580A. Використовували конвексний датчик частотою 3-5 МГц або трансвагінальний датчик частотою 6-8 МГц. УЗД проводили всім хворим на початку лікування під час проведення діагностичних маніпуляцій для верифікації діагнозу, а також у процесі лікування (медикаментозне, гістероскопія). УЗД проводили на 3, 6 та 12 місяці після початку лікування.

Під час УЗД аналізували сонографічні симптоми – контури, структуру, ехогенність матки, товщину ендометрія, наявність рідини в порожнині матки, інвазії в міометрій, ехоструктуру шийки матки та ендоцервіксу, ендометріально-матковий індекс, індекс резистентності (ІР) кровотоку, пікову систолічну швидкість (ПСС), максимальну швидкість кровотоку (МШК). Проводилась оцінка розмірів і функціональна активність яєчників, такі як стан фолікулярного апарату і наявність жовтого тіла.

У пацієнток з атиповими ГПЕ найзначущими ехографічними ознаками були: неоднорідність внутрішньої структури, збільшення товщини ендометрія, розмитість межі ендометрія та міометрію, нечіткість і нерівність зовнішнього контуру М-ехо, збільшення ендометріально-маткового індексу.

Гістероскопічне обстеження проводили з метою морфологічної верифікації діагнозу, лікувального застосування (резекція, абляція ендометрія та контролю (з біопсією) після проведеної терапії.

Гістерорезектоскопію проводили за наступною методикою. В якості розширювального середовища використовувався 5% розчин глюкози. Першочергово телескоп поміщався в корпус гістероскопа і фіксувався замком. До гістероскопу приєднували світловод, провідник, що з'єднує



прилад із середовищем для розширення порожнини матки, та відеокамеру. Гістероскоп вводили в цервікальний канал і під контролем зору поступово просували внутрішньо. Контролювалося розширення порожнини матки. Спочатку гістероскоп вводили з напіввідкритим краном для припливу рідини та повністю відкритим краном для відтоку. Тиск у порожнині матки тримався на рівні 40-100 мм рт. ст. Рідину, що відтікає через кран відтоку або розширений цервікальний канал, збирали, вимірювали її об'єм. Втрати рідини не мали перевищувати 1500 мл.

Оцінювали ступінь виразності і рівномірності судинного малюнка, товщину ендометрія, забарвлення та характер складчастості. Біопсію виконували з слизової оболонки матки та цервікального каналу. Біоматеріал використовували для гістологічного дослідження.

Мамографічне обстеження проводили усім пацієнткам з підозрою на доброякісні захворювання молочних залоз. Жінок, у яких діагностували мастопатію, виділили в основну групу.

Для діагностики новоутворень молочних залоз проводили рентгенологічне дослідження на цифровому мамографічному комплексі «Mammomat 3000 Nova» (Німеччина) зі стереотаксичною пункційною приставкою. Цей апарат може працювати в цифровому і в аналоговому режимах. Під час роботи в цифровому режимі застосовували комплекс комп'ютерної радіографії. Для отримання якісного цифрового зображення параметри експозиції встановлювались автоматично. За допомогою програми Orsomr забезпечувалась оптимальна компресія молочних залоз, а за допомогою програми Ordose встановлювали необхідні режими сканування.

Аналіз мамограм проводили у відповідності до стандартизованої шкали оцінки результатів мамографії BI-RADS. Після завершення мамографічного обстеження результати оцінювали відповідно до одного з категорій BI-RADS:



- категорія 0 – дослідження не інформативне, потрібні додаткові обстеження;
- категорія 1 – мамограма з негативним результатом, абсолютно нормальні результати;
- категорія 2 – мамограма з негативним результатом, проте можуть відмічатися зміни, що свідчать про доброякісне утворення;
- категорія 3 – імовірно доброякісне утворення (ймовірність розвитку онкологічного процесу не перевищує 2%);
- категорія 4 – підозра на злоякісне новоутворення (імовірність раку молочних залоз до 98%);
- категорія 5 – усі виявлені ознаки вказують на рак молочних залоз, потрібна морфологічна верифікація.

Для підтвердження діагнозу мастопатії деяким пацієнткам рекомендували УЗД молочних залоз. Враховуючи результати мамографії та УЗД та відповідні критерії встановлення діагнозу, пацієнткам ставився діагноз доброякісного захворювання молочних залоз.

Для виявлення бактеріального вагінозу в пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння аналізували такі симптоми: наявність гомогенних вагінальних виділень із неприємним запахом; підвищення рН вагінального секрету $>4,5$; виявлення вагінальних епітеліоцитів з адгезованими грамваріабельними мікроорганізмами.

Для дослідження мікрофлори відбирали аспірат ендометрія за допомогою пристрою Endobrush Standard for Endometrial Cytology (Laboratoire C.C.D.; Франція) (використовується для отримання ендометральної цитології). Для виявлення бактеріальної маси використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Набір реактивів містив суміш для ПЛР-ампліфікації, специфічну для визначення загальної бактеріальної маси. Він дозволяє оцінити 24 групи мікроорганізмів. ПЛР у режимі реального часу проводили відповідно до інструкції виробника,



використовуючи ампліфікатор із детекцією результатів у реальному часі. Кількість мікроорганізмів виражали у геномних еквівалентах на мілілітр (ГЕ/мл).

Для виявлення вірусної інфекції цитомегаловіруса, віруса герпесу, віруса папіломи людини (ВПЛ) штамів 16, 18 застосовували метод ПЛР. Для цього методу використовували комплементарну ДНК (кДНК). ДНК-ампліфікацію здійснювали у пробірках із реакційною сумішшю, що включала 1 мкМ відповідного праймера, 3 мкл ДНК та 15 мкл розчинника. Реплікацію проводили за допомогою термостабільної ДНК-полімерази в стандартному Taq-буфері (New England Biolabs Inc.) при температурі 72°C. Після охолодження реакційної суміші до 4°C пробі ретельно перемішували, а потім додавали 10 мкл реагенту для зворотної транскрипції. До складу цього реагенту входили: 2 мкл 0,1 М DTT, 1 мкл суміші праймерів (200 мМ), 4 мкл 5-кратного буфера для синтезу першого ланцюга ДНК, 1 мкл оберненої транскриптази вірусу лейкозу мишей, 1 мкл дезоксинуклеотидтрифосфатів (dNTP, 10 мМ). Реакцію проводили при 37°C протягом 90 хв, після чого при 70°C протягом 15 хв і охолоджували до 4°C. У результаті отримували кДНК, яку надалі використовували для ПЛР. Для ампліфікації застосовували олігонуклеотид-праймери, специфічні до ВПЛ 16, 18, вірусу герпесу та цитомегаловірусу. Продукти ампліфікації візуалізували методом горизонтального електрофорезу в 2% агарозному гелі. Кількісний аналіз ампліфікованих фрагментів проводили за допомогою програми TotalLab 120 [216].

Визначення імунно-біохімічних показників проводили в плазмі крові. Забір крові проводили з периферичної вени у вакуумні пробірки з антикоагулянтном натщесерце відповідно до загальноприйнятих рекомендацій. Протягом 30 хвилин після забору пробірки з кров'ю доставлялися в лабораторію, де проводили центрифугування при 2000 об/хв протягом 10 хвилин. У біоматеріалі визначали біохімічні показники: ФСГ,



ЛГ, пролактин, прогестерон, естроген, тиреотропний гормон (ТТГ), трийодтиронін (Т₃), тироксин (Т₄), антитіла до тиреопероксидази (АТПО) і тиреоглобуліну (АТТГ).

Для визначення гормонів репродуктивної панелі (ФСГ, ЛГ, пролактину, прогестерону, естрогену) оцінювали стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Рівні гіпофізарних (ФСГ, ЛГ, пролактину) та оваріальних (естрогену, прогестерону) гормонів визначали за допомогою тест-наборів для імуноферментного аналізу за методикою ELISA. Вміст біологічно активного пролактину визначали після його осадження поліетиленгліколем. Для цього у пробірку з дослідною плазмою крові додавали рівну кількість 25 % розчину поліетиленгліколю у фосфатному буфері при рН=7,4. Після цього проби центрифугували протягом 30 хв при 3000 об/хв. Пролактин визначали відразу після преципітації в надосадовій рідині. Концентрація пролактину в надосадовій рідині пропорційна кількості біологічно активного пролактину [212].

Для виявлення естрогенових і прогестеронових рецепторів в ендометрії використовували імуногістохімічний метод із застосуванням системи візуалізації En Vision з діамінобензидином. Гістологічні препарати тканини ендометрія фарбували гематоксиліном Майєра. Отримані результати імуногістохімічних реакцій оцінювали наступним чином: негативна «—», слабо позитивна «+», помірно позитивна «++», сильно позитивна «+++». Імуногістохімічну реакцію експресії ER і PR оцінювали з використанням подвійної класифікації напівкількісного підрахунку ядерної реакції позитивних клітин та виражали у відсотковому індексі (1 = 0–25%; 2 = 26–50%; 3 = 51–75%; 4 = 76–100%) та індексі інтенсивності (1 – більшість клітин слабо забарвлені; 2 – більшість клітин помірно забарвлені; 3 – більшість клітин сильно забарвлені). Система підрахунку забарвлених клітин проводилася за інтенсивністю імуногістохімічного забарвлення. Підрахунок проводився в трьох відділах по 100 клітин в різних полях зору на мікроскопі



з об'єктивом $\times 40$. Інтенсивність забарвлення оцінювали за такою шкалою:

0 – немає фарбування, 1 – слабе фарбування, 2 – помірне і 3 – сильне фарбування. Формула підрахунку:

$$H\ score = \sum P_i \times I, \text{ де:} \quad \text{Формула 1. 2.1}$$

P_i – відсоток клітин, забарвлених з різною інтенсивністю;

I – інтенсивність фарбування, виражена в балах від 0 до 3.

Результати ступеня експресії рецепторів естрогену і прогестерону оцінювали за результатом H-score: 0-100 – низька, 101 і більше – висока. Сума відсоткового індексу та індексу інтенсивності коливається від 2 (найслабша реакція) до 7 (найсильніша реакція) [213].

Визначення гормонів тиреоїдної панелі (ТТГ, T_3 , T_4) проводили імуноферментним методом. T_3 і T_4 визначали при змішуванні кон'югату «фермент-антиген», біотинильованих антитіл та плазми крові пацієнта, яка містить нативний антиген. Відбувається конкурентна взаємодія між нативним антигеном та кон'югатом «фермент-антиген» за зв'язуючі сайти антитіл. Одночасно відбувається реакція між стрептавідином, який прикріплений до мікролунок і біотином, прикріпленого до антитіл. Це дозволяє відділити зв'язані антитіла після декантації/аспірації. У кольоровій реакції з субстратом вимірюється активність ензиму в зв'язаній з антитілами фракції. Як контроль використовують референтні сироватки з відомими концентраціями антигена, на основі чого будується калібрувальна крива. На основі калібрувальної кривої визначалася невідома концентрація антигену.

Для визначення концентрації ТТГ використовували набір DRG TSH ELISA, який базується на принципі «сендвіча». Лунки планшета покриті моноклональним антитілом, спрямованим до унікального сайту молекули ТТГ. Зразок плазми крові, що містить ендogenous ТТГ, інкубується у лунці з ензимним кон'югатом, який є антитілом до ТТГ кон'югованим з пероксидазою хрому. Після інкубації вимивають незв'язаний кон'югат.



Кількість зв'язаної пероксидази пропорційна концентрації ТТГ у зразку. Після додавання розчину субстрату утворюється забарвлений розчин, інтенсивність кольору якого пропорційна концентрації ТТГ у зразку пацієнта.

Визначення вмісту 25-гідроксिवітаміну *D* (25OHD) у плазмі крові проводили імуноензимним методом з використанням тест-набору 25-Hydroxy. Для конкурентного визначення 25OHD використовували поліклональні антитіла проти 25OHD і біотин-стрептавідин [214]. Концентрацію 25OHD виражали в нмоль/л плазми крові.

Дослідження стану клітинної та гуморальної ланок імунної системи проводили у периферійній крові. Визначення субпопуляційного складу лімфоцитів крові проводили з використанням моноклональних антитіл до антигенів CD³⁺ (загальна кількість Т-лімфоцитів), CD⁴⁺ (Т-хелпери), CD⁸⁺ (Т-супресори), CD¹⁶⁺ (NK-клітини), CD¹⁹⁺ (В-лімфоцити) виробництва НВО "Гранум" (Україна), а також шляхом розрахунку імунорегуляторного індексу – CD⁴⁺ / CD⁸⁺. Показники гуморального імунітету IgA, IgM, IgG визначали з використанням моноспецифічних сироваток проти зазначених імуноглобулінів по методу Manchini G. [215].

З метою вивчення стану місцевого імунітету в ендометрії використовували антитіла до CD⁸⁺ (Т-лімфоцити – супресори/кілери) клон SP57, CD⁴⁺ (Т-лімфоцити – хелпери) клон SP35, CD²⁰⁺ (зрілі В – лімфоцити) клон L26 фірми «DAKO», (Данія), NK-клітин. Гуморальну ланку місцевого імунітету в ендометрії оцінювали за рівнем IgA, IgG. IgA і IgG визначали імуноферментним методом («Humalyzer 2000»).

Статистична обробка результатів. Статистичну обробку отриманих результатів опрацьовували за допомогою програми «Statistica for Windows» версії 13.0, Stat Soft Inc (США). Розподіл кількісних показників у групах визначали як середнє арифметичне ($M \pm m$) за умови нормальності розподілу (перевірку на нормальність здійснювали за допомогою критерію Шапіро-



Вілкса). Статистично достовірну різницю між показниками в дослідних групах для відносних чисел при нормальному розподілі визначали за допомогою критерію Стюдента (метод параметричної статистики). За умов нерівномірного розподілу показників у дослідних групах використовували U-критерій Манна-Уїтні (метод непараметричної статистики). Статистично достовірну різницю між показниками, що порівнювали, вважали при $p < 0,05$.

При кількості груп більше ніж 2 здійснювали апостеріорний аналіз за допомогою критерію Тьюкі. Для визначення зв'язку між якісними характеристиками застосовували критерій χ^2 Пірсона. Для з'ясування кореляційних зв'язків між параметричними показниками визначали коефіцієнт кореляції (r-критерій Пірсона).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ І ДОБРОЯКІСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) займають важливе місце в структурі гінекологічної захворюваності та є однією з найпоширеніших причин госпіталізації до гінекологічних стаціонарів. Ця патологія супроводжується порушеннями менструального циклу, дисфункціональними матковими кровотечами та анемією, що суттєво впливає на якість життя пацієнток. Особливу увагу ГПЕ привертають через високий ризик злоякісної трансформації ендометрія, що робить їх значущою проблемою сучасної гінекології. За останні десятиліття рівень захворюваності на рак ендометрія зріс на 21%, що підкреслює важливість своєчасної діагностики та лікування ГПЕ. Хоча ці стани не класифікуються як передракові, загальновизнано, що рецидивні форми ГПЕ, особливо в поєднанні з іншими гінекологічними або соматичними захворюваннями, значно підвищують ризик злоякісної трансформації ендометрія. Відкритими залишаються питання взаємозв'язку поєднаних гінекологічних захворювань, зокрема ГПЕ і мастопатії [217].

Результати аналізу частоти виявлення гіперплазії ендометрія без атипії у жінок на різних стадіях фертильного віку показали, що найчастіше ГПЕ без атипії виявляли у хворих середнього фертильного віку, оскільки показник становив 33,3 % (Рисунок 3.1). Водночас, рідше гіперплазію ендометрія без атипії виявляли у жінок раннього фертильного віку – 23,33 % та пізнього фертильного віку – 26,68 % (Рисунок 3.1). У пацієнток з ГПЕ без атипії та супутніми доброякісними новоутвореннями молочних залоз спостерігалась тенденція до збільшення в динаміці збільшення фертильного віку жінок. Так, якщо у хворих раннього фертильного віку частота виявлення поєднаної патології становила 3,33 %, то у пацієнток середнього та пізнього



репродуктивного віку цей показник був на рівні 23,33 % та 40 % відповідно (Рисунок 3.1). Достовірні відмінності за частотою виявлення гіперплазії ендометрія без атипії групи порівняння та основної групи спостерігалися на всіх етапах репродуктивного розвитку жінок та мали протилежну тенденцію ($p < 0,05$) (Рисунок 3.1). Встановлено, що у жінок основної групи гіперплазія ендометрія без атипії виявлялася рідше на ранній та середній стадії фертильного віку та частіше на пізній стадії репродуктивного віку порівняно із частотою виявлення цієї патології у пацієнток групи порівняння, де більшість пацієнток з ГПЕ без атипії була молодшою ($p < 0,05$) (Рисунок 3.1).

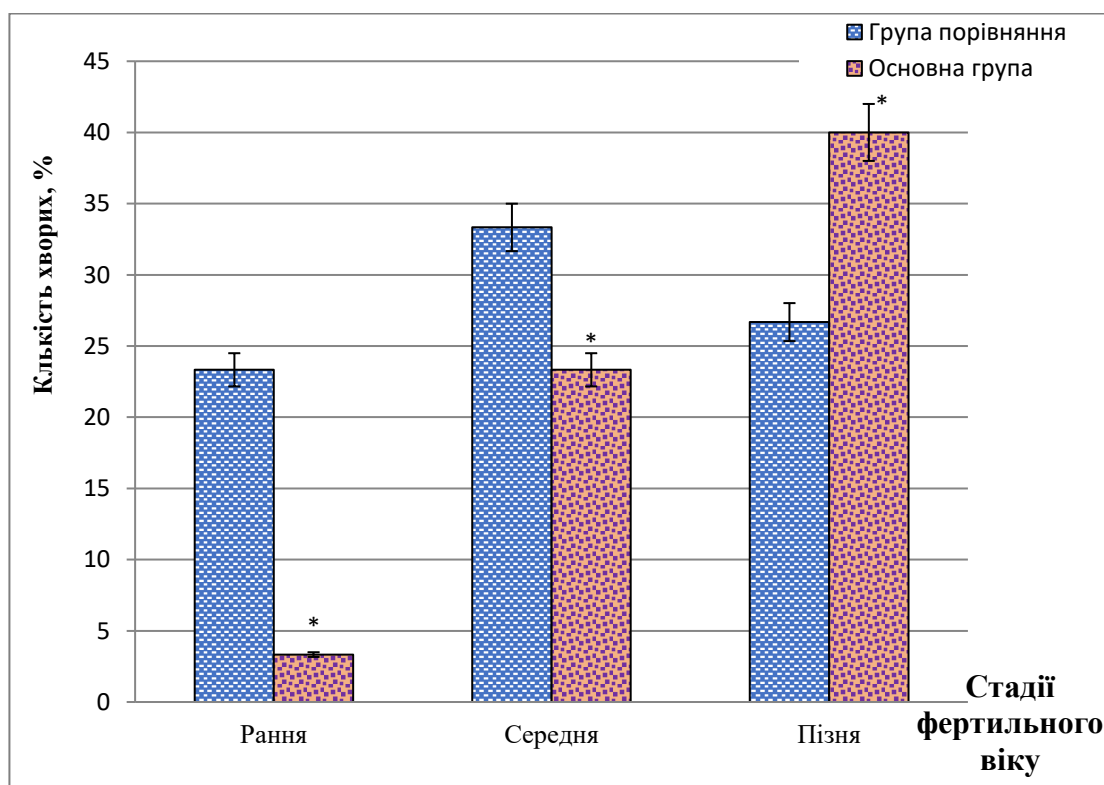


Рисунок 3.1 – Частота виявлення гіперплазії ендометрія без атипії у жінок на різних стадіях фертильного віку.

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з групою порівняння, $p < 0,05$.

Більш часте виявлення ГПЕ без атипії в молодому віці очевидно супроводжується гормональним дисбалансом у цих пацієнток та не пов'язане зі значними генетичними змінами. Щодо підвищення частоти захворюваності у пацієнток пізнього фертильного віку на фоні розвитку доброякісних новоутворень молочних залоз, то це очевидно зумовлено внутрішніми метаболічними змінами, що супроводжують патологічний процес.

Аналіз результатів показав, що атипова гіперплазія з однаковою частотою зустрічалася у пацієнток раннього віку з супутніми доброякісними новоутвореннями молочних залоз (основна група) і без них (група порівняння) і знаходиться на рівні 6,67 % (Рисунок 3.2).

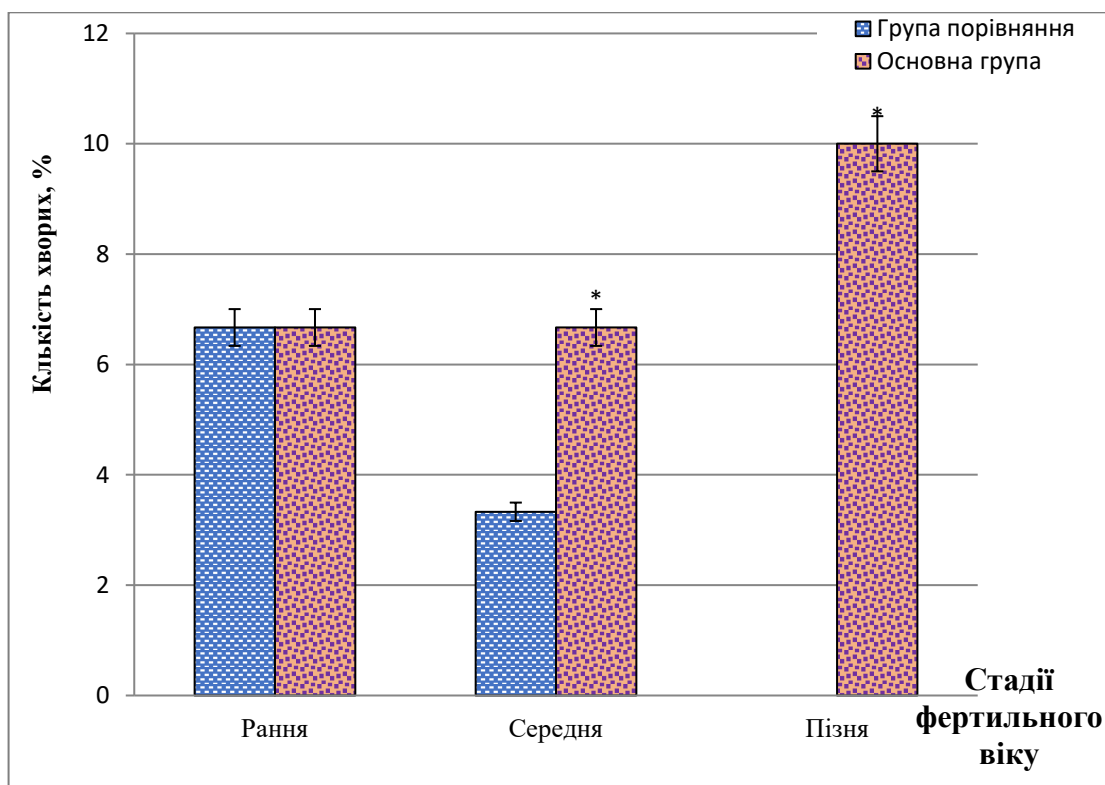


Рисунок 3.2 - Частота виявлення атипової гіперплазії ендометрія в жінок на різних стадіях фертильного віку.

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з групою порівняння, $p < 0,05$.



Поряд з цим, по мірі збільшення віку пацієнток підвищувалася частота виявлення атипової гіперплазії ендометрія у хворих основної групи, оскільки у пацієнток пізнього репродуктивного віку значення становило 10 % (Рисунок 3.2). Слід зауважити, що у пацієнток, у яких відсутня патологія молочних залоз, найчастіше атипова гіперплазія ендометрія виявлялася у пацієнток раннього віку – 6,67 %, рідше у хворих середнього репродуктивного віку – 3,33 % (Рисунок 3.2). Імовірно, розвиток мастопатії є додатковим фактором ризику розвитку атипової гіперплазії ендометрія, а ці зміни можуть бути результатом соматичних генетичних змін. Окрім того, підвищення кількості хворих на атипову гіперплазію ендометрія на фоні розвитку мастопатії у жінок середнього та пізнього фертильного віку може бути спричинено інтенсивним впливом естрогену, який не врівноважується захисними ефектами прогестинів під час розвитку доброякісних новоутворень молочних залоз.

Окрім атипової та неатипової гіперплазії ендометрія, до ГПЕ відносять і поліпи в ендометрії матки. Встановлено, що поліпи частіше зустрічалися у жінок середнього та пізнього репродуктивного віку. Причому частіше поліпи виявлялися у жінок середнього віку із супутньою мастопатією, що у 2 рази перевищувало показник частоти виявлення поліпів групи порівняння ($p < 0,05$) (Рисунок 3.3). На пізній стадії фертильного віку поліпи однаковою мірою виявлялися у пацієнток з ГПЕ як з мастопатією, так і без неї (Рисунок 3.3).



571821163498683

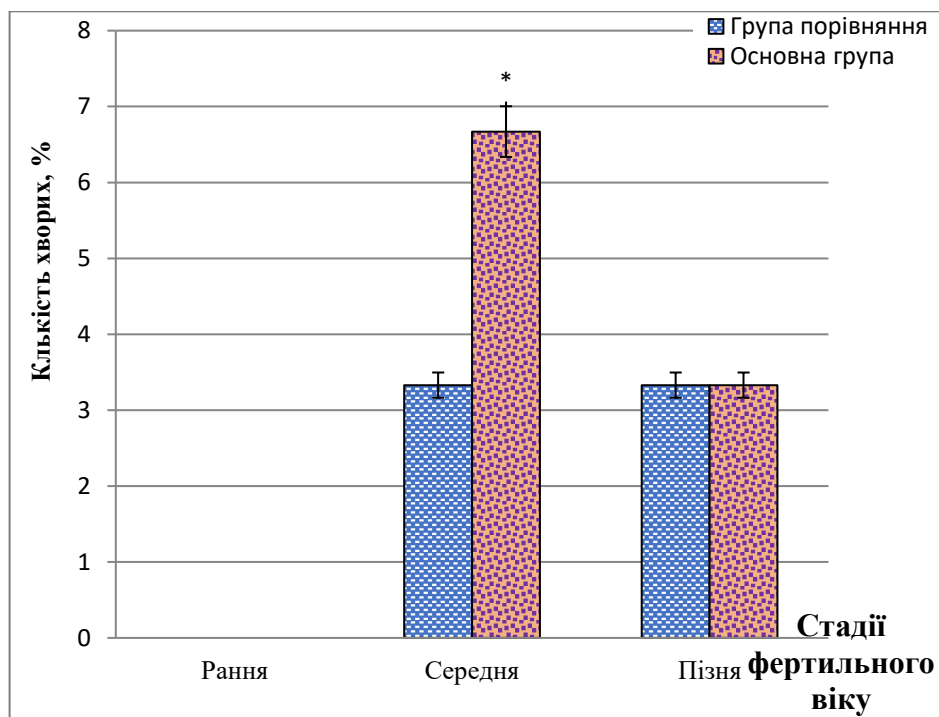


Рисунок 3.3 - Частота виявлення поліпів у ендометрії матки жінок на різних стадіях фертильного віку.

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з групою порівняння, $p < 0,05$.

Під час аналізу скарг обстежених пацієнток виявлено, що у 21 (70 %) хворих ГПЕ (група порівняння) без атипії наявні скарги на кров'яністі виділення з піхви. Водночас не було скарг на кровотечі. У пацієнток з ГПЕ без атипії та супутньою мастопатією виявлений більший відсоток скарг на кровотечі – у 3 (10 %) пацієнток, причому випадків кров'янистих виділень зі статевих шляхів менше – 15 (50 %) хворих жінок ($p < 0,05$) (табл. 3.1). З результатів випливає, що розвиток ГПЕ на фоні розвитку доброякісних новоутворень молочних залоз перебігає складніше з розвитком більшої кількості кровотеч, що очевидно пов'язано з більш вираженим гормональним дисбалансом.



571821163498683

Таблиця 3.1 - Наявність кров'янистих виділень із піхви у жінок з гіперплазією ендометрія

Скарга	Група порівняння					
	Гіперплазія ендометрія без атипії		Атипова гіперплазія ендометрія		Поліпи	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
Кровотеча	0	0	1	3,33	0	0
Незначні кров'яністі виділення	21	70	2	6,67	1	3,33
Кров'яністі виділення відсутні	4	13,33	0	0	1	3,33
Скарга	Основна група					
	Гіперплазія ендометрія без атипії		Атипова гіперплазія ендометрія		Поліпи	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
Кровотеча	3	10*	2	6,67*	1	3,33*
Незначні кров'яністі виділення	15	50*	3	10*	1	3,33
Кров'яністі виділення відсутні	3	10	1	3,33*	1	3,33

Примітка. * – статистично достовірною різницю порівняно з групою порівняння, $p < 0,05$.

Пацієнтки основної групи з атиповою гіперплазією ендометрія частіше пред'являли скарги на кровотечі – у 2 (6,67%) випадках та кров'яністі виділення з піхви – у 3 (10 %) хворих, що було більше порівняно з показником групи порівняння, в якій частота скарг на кровотечі становила 3,33%, а на кров'яністі виділення з піхви – 6,67 % ($p < 0,05$) (табл. 3.1). При



детальнішому вивченні характеру кров'янистих виділень у пацієнток групи порівняння та основної групи виявлено, що у переважної більшості з них були незначні кров'яністі виділення зі статевих шляхів. Причому, розвиток мастопатії на характер кров'янистих виділень зі статевих шляхів не впливав.

За умов розвитку ендометріальних поліпів у пацієнток групи порівняння та основної групи однаковою мірою виявлялися незначні кров'яністі виділення (3,33 %), проте у 3,33 % хворих з ГПЕ та мастопатією виявлені скарги на маткові кровотечі, чого не спостерігалось у пацієнток групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3.1).

Кров'янистих виділень не було у 5 (16,66%) жінок групи порівняння та у 5 (16,66 %) жінок основної групи (табл. 3.1).

Отже, скарги на кров'яністі виділення з піхви однаковою мірою спостерігалися як при розвитку ізольованої гіперплазії ендометрія, так і при поєднаній патології ГПЕ з розвитком мастопатії, проте інтенсивність цих виділень вища у пацієнток з поєднаною патологією, що зумовлює необхідність встановлення фізіологічних та метаболічних причин розвитку цих клінічних ознак. З результатів видно, що ГПЕ є одним з основних факторів виникнення аномальних маткових кровотеч, що посилюються при поєднаній патології молочних залоз, що є однією із причин звернення жінок до гінеколога.

Під час оцінки менструальної функції обстежених жінок обох досліджуваних груп виявлено, що середній вік менархе у жінок основної групи був $13,6 \pm 1,2$ років, що статистично достовірно не відрізнялося від відповідного показника жінок групи порівняння, який становив $12,8 \pm 1,34$ років (табл. 3.2). Середня тривалість менструального циклу в пацієнток обох обстежених груп також не мала статистично достовірної різниці і становила: $26,3 \pm 4,8$ – в основній групі та $28,4 \pm 2,1$ днів – у групі порівняння (табл. 3.2). Середня тривалість менструальних кровотеч була $5,0 \pm 1,2$ днів у групі порівняння та $7,8 \pm 1,6$ – в основній групі ($p < 0,05$) (табл. 3.2). Як видно з



результатів аналізу менструальної функції тривалість менструальних кровотеч статистично достовірно вища при поєднаній патології ГПЕ та розвитку доброякісних новоутворень молочних залоз. При оцінці сексуального дебюту статистично достовірних відмінностей в обох досліджуваних групах не виявлено. Так, статеве життя жінки групи порівняння почали в середньому у віці $17,1 \pm 1,54$ років, в основній групі – у віці $18,5 \pm 1,67$ років (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 - Оцінка менструальної функції у жінок з гіперплазією ендометрія ($M \pm m$)

Параметри	Група порівняння	Основна група
Середній вік менархе (рік)	$12,8 \pm 1,34$	$13,6 \pm 1,2$
Середня тривалість менструального циклу (день)	$28,4 \pm 2,1$	$26,3 \pm 4,8$
Середня тривалість менструальних кровотеч (день)	$5,0 \pm 1,2$	$7,8 \pm 1,6^*$
Середній вік початку статевого життя (рік)	$17,1 \pm 1,54$	$18,5 \pm 1,67$

Примітка. *- статистично достовірна різниця порівняно з групою порівняння, $p < 0,05$.

Результати аналізу репродуктивної функції обстежених пацієнток показали, що вагітність була у 25 (83,33 %) жінок групи порівняння та у 20 (66,67 %) жінок основної групи, що статистично нижче від показника групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3.3). Середня кількість пологів у групі порівняння становила 25 (70 %) випадків, у основній групі – 20 (66,67 %) випадків, що у



1,3 нижче за частотою виявлення вагітностей порівняно з відповідним показником групи порівняння ($p<0,05$) (табл. 3.3).

За кількістю виконання артифіційних абортів досліджувані групи статистично достовірно не відрізнялися: 6 (20 %) пацієток у групі порівняння та 5 (16,66 %) пацієток у основній групі робили артифіційний аборт. Проте, у пацієток основної групи більшою мірою були мимовільні аборти – у 12 (40 %) пацієток основної групи порівняно з 9 (30 %) пацієтками групи порівняння ($p<0,05$) (табл. 3.3). Водночас, у жінок основної групи кількість пологів була меншою – 16 (53,33 %) пацієток, порівняно з 21 (70 %) жінок групи порівняння ($p<0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 - Характеристика репродуктивної функції у жінок з гіперплазією ендометрія

Патологія ендометрія	Група порівняння (n=30)		Основна група (n=30)	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
Вагітності	25	83,33	20	66,67*
Пологи	21	70	16	53,33*
Артифіційний аборт	6	20	5	16,67
Мимовільний аборт	9	30	12	40*
Ектопічна вагітність	2	6,67	3	10

Примітка. *- статистично достовірна різниця порівняно з групою порівняння, $p<0,05$.

Отже, у жінок з поєднаною гіперплазією ендометрія та мастопатією збільшується кількість мимовільних викиднів та знижується частота виявлення вагітностей та успішних пологів, що, імовірно, є результатом

маловивчених механізмів патогенезу цих патологій, особливо при їх поєднаній дії на організм жінки. Звертає на себе увагу і те, що у 2 (6,67 %) жінок групи порівняння та у 3 (10 %) жінок основної групи в анамнезі була ектопічна вагітність.

Аналіз контрацептивних методів, які досліджувані жінки застосовували впродовж життя, показав, що найбільшою популярністю користувався метод перерваного статевого акту. Цьому методу контрацепції віддавали перевагу майже кожна друга жінка в обох досліджуваних групах: 16 (53,33 %) пацієнток групи порівняння та 17 (56,67 %) пацієнток – в основній групі (табл. 3.4). Також популярним методом контрацепції було використання ВМС, яку застосовували 13 (43,33 %) жінок групи порівняння та 10 (33,33 %) жінок основної групи (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 - Методи контрацепції, які використовували обстежені жінки

Метод контрацепції	Група порівняння (n=30)		Основна група (n=30)	
	абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
Перерваний статевий акт	16	53,33	17	56,67
Бар'єрний	6	20	7	23,33
ВМС	13	43,33	10	33,33*
КОК	8	26,67	7	23,33
Відсутність контрацепції	2	6,67	3	10*

Примітка. *- статистично достовірна різниця порівняно з групою порівняння, $p < 0,05$.

Менш поширеними методами контрацепції були використання КОК та бар'єрний метод. Так, комбіновані оральні контрацептиви застосовували 8



(26,67 %) жінок групи порівняння та 7 (23,33 %) жінок основної групи (табл. 3.4). Слід зауважити, що жінки раннього та середнього репродуктивного віку застосовували даний метод достовірно частіше порівняно зі старшою віковою групою. Бар'єрному методу надавали перевагу 6 (20 %) жінок групи порівняння та 7 (23,33 %) жінок основної групи (табл. 3.4).

10 % жінок основної групи не використовували жодний з методів контрацепції, що у 1,5 рази більше за кількість жінок групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3.4). Слід зауважити, що деякі жінки протягом життя користувалися кількома методами контрацепції.

Отже, виявлення частоти різних видів гіперплазії ендометрія показало, що з віком у пацієток з ГПЕ та мастопатією підвищується частота виявлення ГПЕ без атипії та атипової гіперплазії ендометрія, тоді як виявлення ендометріозних поліпів на пізній стадії фертильного віку зустрічається з однаковою частотою як у пацієток групи порівняння, так і у хворих основної групи.

Порівняння клініко-анамнестичних показників в пацієток обстежених груп показало, що скарги на маткові кровотечі частіше висловлювали пацієнтки основної групи, причому кровотечі спостерігалися при всіх видах гіперплазії ендометрія (без атипії, атиповій, ендометріозних поліпах). Водночас, у групи порівняння наявність кровотеч скаржилася незначна кількість пацієток (3,33 %) з атиповою гіперплазією ендометрія. Кров'яністі виділення зі статевих шляхів як ймовірну ознаку ГПЕ частіше висловлювали пацієнтки з ізольованими ГПЕ, тоді як при поєднаній патології ГПЕ та доброякісних захворювань молочних залоз кров'яністі виділення спостерігалися при атиповій гіперплазії ендометрія.

Однією з основних причин ускладнень гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) є бактеріальний вагіноз, який супроводжується інфекційним ураженням нижніх статевих шляхів і дисбалансом нормальної мікрофлори піхви. Порушення рецептивності ендометрія, а також зміни



місцевого імунітету можуть створювати сприятливі умови для прогресування ГПЕ [8].

Крім того, розвиток проліферативних процесів в ендометрії може бути пов'язаний із комплексом факторів, серед яких зміни місцевого імунітету, ендокринні дисфункції, антибактеріальна терапія, хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів тощо.

Порушення балансу вагінальної мікрофлори, що супроводжує ГПЕ, може також впливати на склад мікробіому ендометрія. Аналіз кількісного вмісту бактерій у здорових жінок контрольної групи показав, що *Lactobacillus spp.* є домінуючими мікроорганізмами в ендометрії, їх концентрація становить $(133 \pm 10,7) \times 10^3$ ГЕ/мл, що відповідає 95,3% усієї мікрофлори. Це забезпечує оптимальне співвідношення анаеробної та аеробної флори 10:1, тоді як частка умовно-патогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus spp.*, *Mycoplasma spp.* та ін.) не перевищує 7% (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 - Концентрація мікроорганізмів у зразках ендометрія пацієнток з гіперплазією ендометрія та мастопатією

Мікроорганізми	Групи досліджуваних пацієнток		
	Здорові жінки	Група порівняння	Основна група
	$\times 10^3$ ГЕ/мл ($M \pm m$)	$\times 10^3$ ГЕ/мл ($M \pm m$)	$\times 10^3$ ГЕ/мл ($M \pm m$)
<i>Lactobacillus spp.</i>	133 $\pm$ 10,7	44 $\pm$ 3,1*	31 $\pm$ 2,1*,#
<i>Staphylococcus spp.</i>	6,2 $\pm$ 0,76	8,1 $\pm$ 0,67*	10,9 $\pm$ 0,897*,#
<i>Streptococcus spp.</i>	-	1,3 $\pm$ 0,303*	2 $\pm$ 0,43*
<i>Enterobacteriaceae</i>	4,1 $\pm$ 0,532	6,7 $\pm$ 0,175*	9,4 $\pm$ 0,691*,#
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	2,3 $\pm$ 0,098*	2,9 $\pm$ 0,165*
<i>Gardnerella vaginalis</i>	-	2,1 $\pm$ 0,132*	1,9 $\pm$ 0,210*
<i>Mycoplasma spp.</i>	0,6 $\pm$ 0,043	0,2 $\pm$ 0,01*	0,2 $\pm$ 0,021*
<i>Eubacterium spp.</i>	6,7 $\pm$ 1,09	1,1 $\pm$ 0,098*	0,8 $\pm$ 0,056*
<i>Prevotella spp.</i>	-	-	1,2 $\pm$ 0,093*,#



Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4
<i>Mobiluncus spp.</i>	-	-	1,9±0,131 ^{*,#}
<i>Candida spp.</i>	1,3±0,21	0,8±0,076 [*]	0,4±0,023 ^{*,#}
<i>Atopobium vaginae</i>	-	0,2±0,012 [*]	0,6±0,043 [*]
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0,2±0,01	0,3±0,021	0,2±0,014
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	0,4±0,032 [*]	0,4±0,032 [*]
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	0,6±0,032 [*]	0,4±0,023 ^{*,#}

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових жінок, $p<0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p<0,05$.

Лактобацили, як основні представники нормальної вагінальної мікрофлори, не спричиняють розвиток запального процесу та можуть колонізувати слизову оболонку матки. Їх розмноження підтримується за рахунок глікогену, що міститься в ендометрії, що, своєю чергою, сприяє створенню сприятливого мікроекологічного середовища для імплантації. Крім того, лактобацили відіграють важливу роль у забезпеченні антибактеріального захисту, оскільки продукують пероксид водню, який пригнічує ріст і розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів та облигатних анаеробів [13].

У пацієнток із гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) мікрофлора ендометрія зазнала значних змін, що виражалось у збільшенні кількості стрептококів до $(1,3\pm0,303)\times10^3$ ГЕ/мл, тоді як у здорових жінок вони не визначалися ($p<0,05$) (табл. 3.5). Також спостерігалось зростання кількості стафілококів у 1,4 раза, а ентеробактерій – у 1,6 раза порівняно з показниками контрольної групи ($p<0,05$) (табл. 3.5).

Крім того, у пацієнток із ГПЕ було виявлено мікроорганізми, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria*



gonorrhoeae, *Chlamydia trachomatis*, які були відсутні у здорових жінок ($p < 0,05$) (табл. 3.5). Підвищення рівня умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії жінок з ГПЕ супроводжувалося зниженням концентрації *Lactobacillus spp.* до $(44 \pm 3,1) \times 10^3$ ГЕ/мл порівняно з $(133 \pm 10,7) \times 10^3$ ГЕ/мл, характерним для здорових жінок ($p < 0,05$) (табл. 3.5).

Аналіз мікробіоти в зразках ендометрія пацієнток з ГПЕ та супутніми проліферативними процесами в молочних залозах показав дисбактеріальні порушення в ендометрії. Так, у групі жінок з ГПЕ і мастопатією в ендометрії виявлено підвищення концентрація *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.* та виявлялися нові види мікроорганізмів – *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, які не характерні для пацієнток контрольної групи та групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3.5). В основній групі також спостерігалось зниження концентрації лактобацил порівняно з контрольною групою та групою порівняння. Такі зміни можуть призвести до зниження кислотності та змінити напрямок гіперпластичних процесів в ендометрії. Варто зауважити, що аналіз бактеріальної мікрофлори за різних видів ГПЕ та у пацієнток різних вікових групах не показав достовірних змін від вище описаних особливостей.

Окрім того, не виявлено достовірних відмінностей в досліджуваних групах у показниках вірусної інфекції на визначення цитомегаловірусу, вірусу герпесу, вірусу папіломи людини (ВПЛ) штамів 16, 18, оскільки результати були негативні та не відрізнялися від показників здорових жінок.

Отже, наші результати дозволяють припустити про наявність функціональної системи «мікробіота - ендометрій », у якій переважають лактобацили. В результаті патогенетичних змін в організмі жінок з ГПЕ, очевидно на фоні гормонального дисбалансу, можливі розвиток дисбактеріозу в ендометрії з наступним негативним впливом інших факторів патогенності, що може призвести до порушення морфофункціонального стану ендометрія, що посилює у пацієнток з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією. Порушення пропроцесів імплантації, пошкодження



трофобласта та інших змін призведе до розвитку безпліддя [12]. Зміни бактеріальної мікрофлори в ендометрії сприятиме зниженню місцевого імунітету.

Пацієнткам обох груп спостереження окрім стандартних клінічних досліджень здійснювали УЗД органів малого таза – трансвагінальну ехографію. Оцінку ехографічного дослідження ендометрія проводили за критеріями ІЕТА, відповідно до яких маркерами діагностики патологічних змін ендометрія є: ехонегативні структури розміром від 3 мм; товщина ендометрія більше ніж 4 мм; наявність в порожнині матки рідини; наявність круглих (овальних) структур із середньою або підвищеною ехогенністю більше 5 мм.

Результати УЗД органів малого таза у двовимірному режимі показали відмінності в деяких показниках групи порівняння та основної групи. УЗД-оцінка ендометрія за критеріями ІЕТА на 11-14 день менструального циклу показала збільшення товщини ендометрія в обох досліджуваних групах, що залежало від типу ГПЕ. Так, найвищі показники товщини ендометрія спостерігалися у пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія, у яких досліджуваний показник перевищував значення норми у 1,7 рази у жінок групи порівняння та у 1,8 рази у пацієнток основної групи ($p < 0,05$) (Рисунок 3.4). Подібні зміни в ендометрії спостерігалися і у пацієнток з гіперплазією ендометрія без атипії, значення товщини ендометрія у яких збільшувалися у 1,5 рази та у 1,6 рази у жінок групи порівняння та основної групи відповідно порівняно із показниками норми, характерними для цього періоду менструального циклу ($p < 0,05$) (Рисунок 3.4).

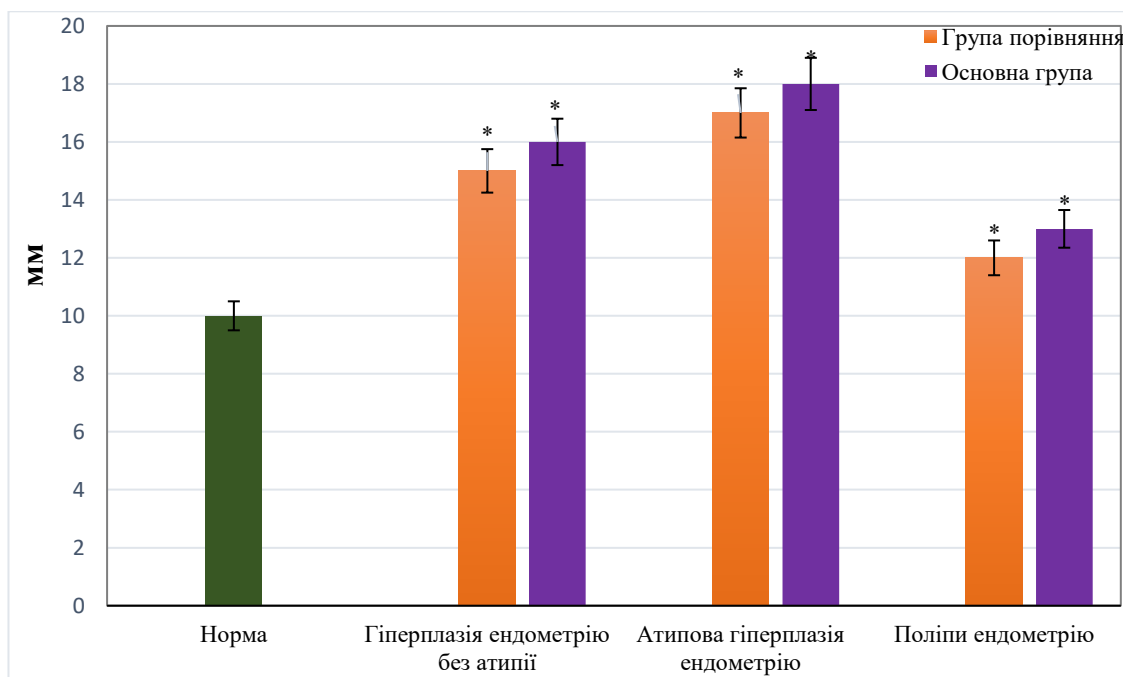


Рисунок 3.4 - Товщина ендометрія у жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії.

Примітка. *- статистично достовірна різниця порівняно з показниками норми, $p < 0,05$.

Найнижчі показники товщини ендометрія із незначною різницею порівняно з нормою спостерігалися при розвитку ендометріозних поліпів ($p < 0,05$) (Рисунок 3.4). Звідси випливає, що у жінок із фіброзними поліпами не відбувається надмірного розростання ендометрія, а у жінок з гіперплазією без атипії та з атиповою гіперплазією в переважній більшості випадків присутнє патологічне збільшення товщини ендометрія, що згодом і призводить до порушення оваріально-менструального циклу. З результатів встановлено, що товщина ендометрія статистично достовірно не відрізнялася у пацієнток групи порівняння та основної групи (Рисунок 3.4).

Ендометріальна гіперплазія гістологічно визначається як проліферація ендометріальних залоз неправильного розміру та форми, із збільшенням співвідношення залоза-stroma порівняно з нормальним проліферативним ендометрієм [23]. Фактори ризику розвитку гіперплазії ендометрія схожі як



при розвитку карциноми, включаючи вплив естрогену без протидії. Існує цілий ряд гістологічних моделей гіперплазії ендометрія, починаючи від гіперплазії без атипії, яка має незначний злоякісний потенціал або взагалі не має злоякісного потенціалу, до тяжкої атипової гіперплазії, при якій 20% випадків можуть прогресувати в рак ендометрія.

При ультразвуковій гістеросальпінгоскопії гіперплазія ендометрія зазвичай проявляється як дифузне потовщення ехогенної смужки ендометрія без вогнищевої аномалії; однак іноді можна побачити вогнищеву гіперплазію ендометрія.

Аналіз результатів трансвагінального УЗД не показав суттєвих відмінностей морфологічних ознак ендометрія при ГПЕ без атипії та атиповій гіперплазії ендометрія. Так, при гіперплазії ендометрія як без атипії, так і з атипією характерними ознаками були: структура ендометрія переважно гетерогенна, товщина ендометрія більше норми, часто візуалізуються кістозні включення переважно з рівним контуром, лінія зімкнення рівна, зовнішній контур ендометрія переважно чіткий та рівний (Рисунок 3.5).



Рисунок 3.5 – Результат ультразвукового дослідження, що вказує на гіперплазію ендометрія.



Як видно з результатів трансвагінального УЗД жінки середнього репродуктивного віку (32 роки) при розвитку гіперплазії ендометрія виявляються такі ехографічні ознаки: підвищена ехогенність, збільшення товщини ендометрія порівняно з нормою, на даному результаті УЗД кістозний компонент відсутній (Рисунок 3.5).

Аналіз результатів УЗД пацієнток з ендометріїдним поліпом показав наявність утворень круглої або овальної форми підвищеної або середньої ехогенності. Межею між поліпами та ендометрієм була зона, що схожа за ехоциальністю до міометрія. Діаметр утворень сягав до 3 см (Рисунок 3.6).

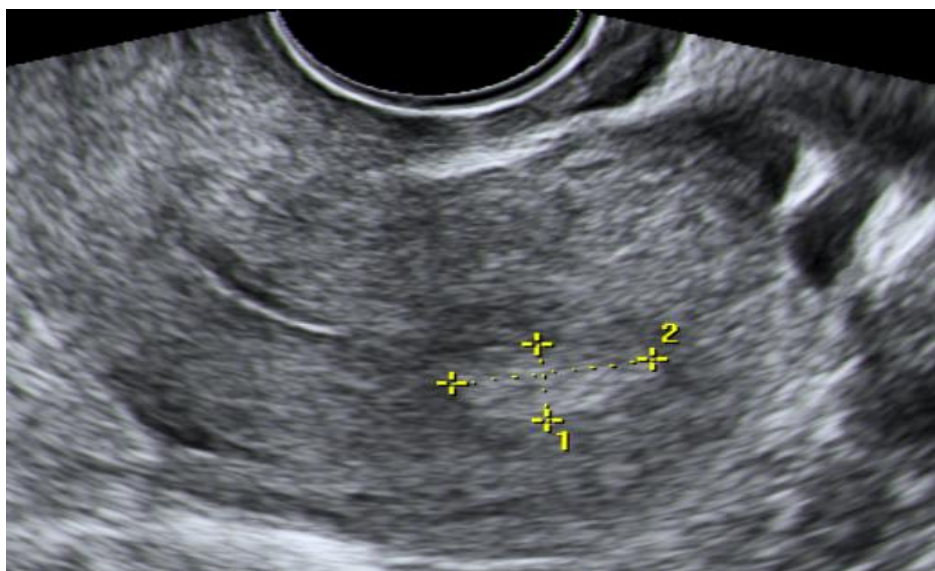


Рисунок 3.6 – Трансвагінальне ультразвукове дослідження, яке показує поліп ендометрія.

Переважає більшість поліпів була одиничними, однак в 1 (3,33 %) пацієнтки були діагностовані множинні поліпи. Коли спостерігалася маткова кровотеча, то межа між контурами ендометрія і поліпом візуалізувалась у вигляді акустичної тіні. Іноколи в порожнині матки виявляли рідину. Загальною ехографічною ознакою при наявності поліпів в ендометрії було значне розширення порожнини матки.



Виявлені зміни в ендометрії дали можливість діагностувати певний вид ГПЕ у досліджуваних групах пацієнток. Слід зауважити, що суттєвої різниці ехографічних показників при обстеженні жінок групи порівняння та основної групи не виявлено, проте встановлена різниця частоти зустрітваності тих чи інших ехографічних показників у досліджуваних групах.

Визначення частоти підвищення товщини ендометрія показало, що товщина ендометрію статистично достовірно більше норми у всіх 30 (100 %) пацієнток групи порівняння та у всіх 30 (100 %) пацієнток основної групи (табл. 3.6), що і було одним із критеріїв поставлення діагнозу ГПЕ у цих пацієнток.

УЗД дослідження структури ендометрія показало, що 24 (80 %) пацієнток групи порівняння та у 29 (96,67 %) пацієнток основної групи спостерігалася гетерогенна структура ендометрія (табл. 3.6). Зазначимо, що для когорти пацієнток з супутніми доброякісними новоутвореннями молочних залоз частота виявлення гетерогенної структури ендометрія була вищою у 1,2 рази порівняно із частотою виявлення цих змін в ендометрії у групі пацієнток з ізольованими ГПЕ (табл. 3.6).

Під час порівняння ехогенності ендометрія встановлено, що як у групі порівняння, так і в жінок основної групи вона була переважно підвищеною: у 24 (80 %) жінок групи порівняння та у 26 (86,67 %) жінок основної групи без достовірної відмінності в цих групах дослідження (табл. 3.6). Проте, гіпоехогенна структура частіше зустрічалася у жінок з ГПЕ без супутньої патології молочних залоз – у 4 (13,33 %) пацієнток та у 2 (6,67 %) пацієнток основної групи. Ізоехогенна структура однаковою мірою зустрічалася в обох групах дослідження – у 2 (6,67 %) пацієнток у кожній групі (табл. 3.6).



571821163498683

Таблиця 3.6 - Ехографічні особливості ендометрія у жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії

Ехографічна характеристика		Група порівняння (n=30)		Основна група (n=30)	
		абс. к-ть	%	абс. к-ть	%
Збільшення товщини ендометрія порівняно з нормою	Так	30	100	30	100
	Ні	-	-	-	-
Структура	Гомогенна	6	20	1	3,33*
	Гетерогенна	24	80	29	96,67*
Ехогенність	Гіперехогенна	24	80	26	86,67
	Гіпоехогенна	4	13,33	2	6,67*
	Ізоехогенна	2	6,67	2	6,67
Лінія зімкнення	Рівна	2	6,67	1	3,33
	Нерівна	2	6,67	2	6,67
	Перервана	23	76,67	25	83,33*
	Невизначена	1	3,33	1	3,33
	Відсутня	2	6,67	1	3,33
Межі ендометрія	Рівні	25	83,33	24	80
	Нерівні	5	16,67	6	20
	Гомогенні	26	86,67	24	80
	Гетерогенні	4	13,33	6	20*
Кістозний компонент	З рівним контуром	21	70	20	66,67*
	Із зазубреним контуром	2	6,67	5	16,67*
	Відсутній	7	23,33	5	16,67

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з групою порівняння, $p < 0,05$.



Результати оцінювання лінії зімкнення ендометрія в досліджуваних групах показали, що в обох досліджуваних групах вона була перерваною з переважанням частоти виявлення цієї характеристики ендометрія у групи пацієнток з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією – у 25 (83,33 %) пацієнток порівняно із показником характерним для групи порівняння – 23 (76,67 %) ($p < 0,05$) (табл. 3.6).

Порівняння особливостей зовнішнього контуру ендометрія показало, що в обох досліджуваних групах зовнішній контур ендометрія був переважно рівним та гомогенним. Слід зауважити, що статистично значущих відмінностей між групами не виявлено (табл. 3.6).

Згідно критеріїв ІЕТА для оцінки стану ендометрія обов'язковим критерієм є визначення наявності кістозного компонента в його структурі. Результати дослідження показали, що кістозні включення були відсутніми у 7 (23,33 %) хворих групи порівняння та у 5 (16,67 %) пацієнток основної групи (табл. 3.6). У іншій частині пацієнток обох досліджуваних груп виявлявся кістозний компонент в ендометрії. При цьому як у групі порівняння, так і в основній групі контур кістозних включень переважно був рівним: у 21 (70 %) пацієнтки групи порівняння та у 20 (66,67 %) хворих основної групи (табл. 3.6). Із зазубреним контуром ендометрія виявлено 2 (6,67 %) жінки з групи порівняння та 5 (16,67 %) жінок основної групи (табл. 3.6).

Отже, в досліджуваних групах ретроспективний аналіз УЗД-характеристик ендометрія показав, що ГПЕ характеризуються 100 % збільшенням товщини ендометрія порівняно з нормою з підвищенням відсотка хворих пацієнток з гетерогенною структурою ендометрія. Порівняння морфологічних результатів за висновками УЗД для двовимірного режиму показали, що у групи пацієнток з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією частіше виявляється перервана лінія зімкнення ендометрія, нерівні гетерогенні межі ендометрія та кістозний компонент із зазубреним



контуром, що може бути наслідком більш суттєвих патологічних процесів у організмі жінок, у яких поряд з ГПЕ розвиваються доброякісні новоутворення в молочних залозах. Це вказує на важливість інформативності УЗД-методик у виявленні патології ендометрія за умов поєднаної патології. Окрім того, у жінок основної групи з ГПЕ проводили УЗД дослідження молочних залоз.

Виявлено, що особливості розвитку мастопатії не залежали від морфологічного варіанта гіперпроліферативної патології ендометрія та у всіх пацієнток мали приблизно однакові результати представлені на Рисунок 3.7.

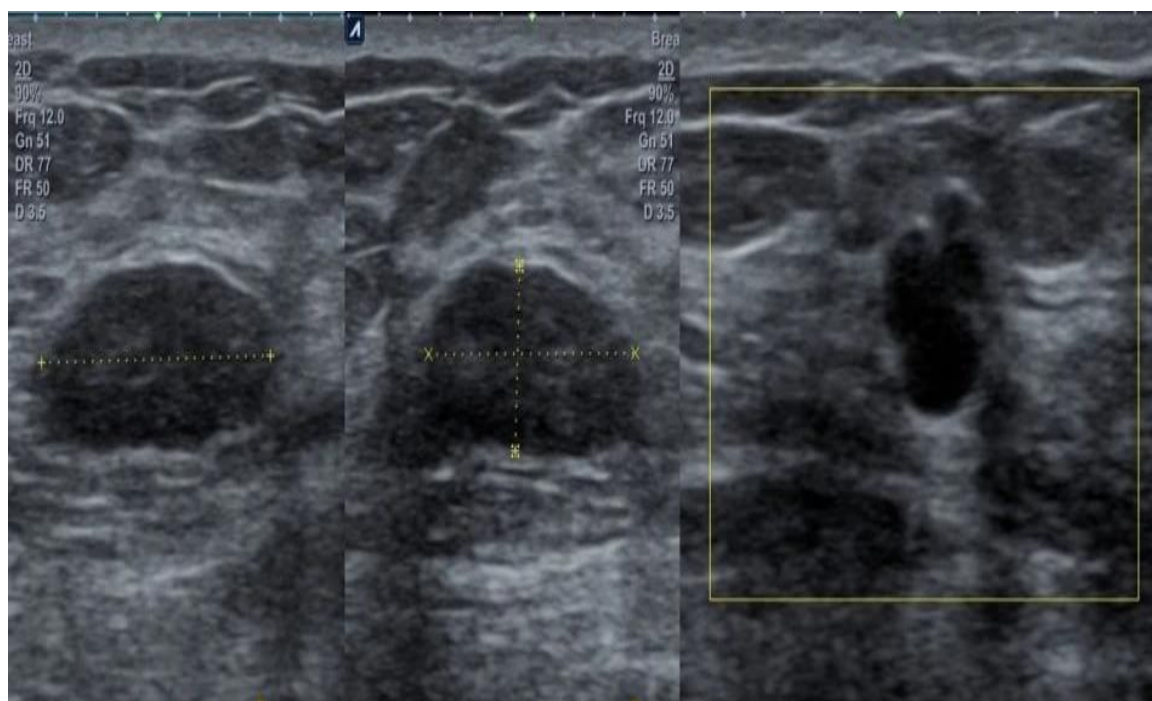
Усі жінки основної групи для виявлення патології молочних залоз були направлені на мамографію в рамках планового медичного огляду. В переважній більшості випадків мамографія показувала досить щільну груди, проте часто не була діагностичною. Тому, в подальшому пацієнткам рекомендували УЗД молочних залоз.

Результати УЗД правої молочної залози показали чітко виражене гіпоехогенне солідне ураження із заднім посиленням на 9 годині, приблизно на 3-4 см від соска. Розмір $1,9 \times 1,7 \times 0,9$ см. Відсутність аномальної судинної системи. Крім того, визначалися множинні анехогенні ураження, розкидані у всіх квадрантах правої молочної залози, а деякі з них згруповані разом (Рисунок 3.7А).

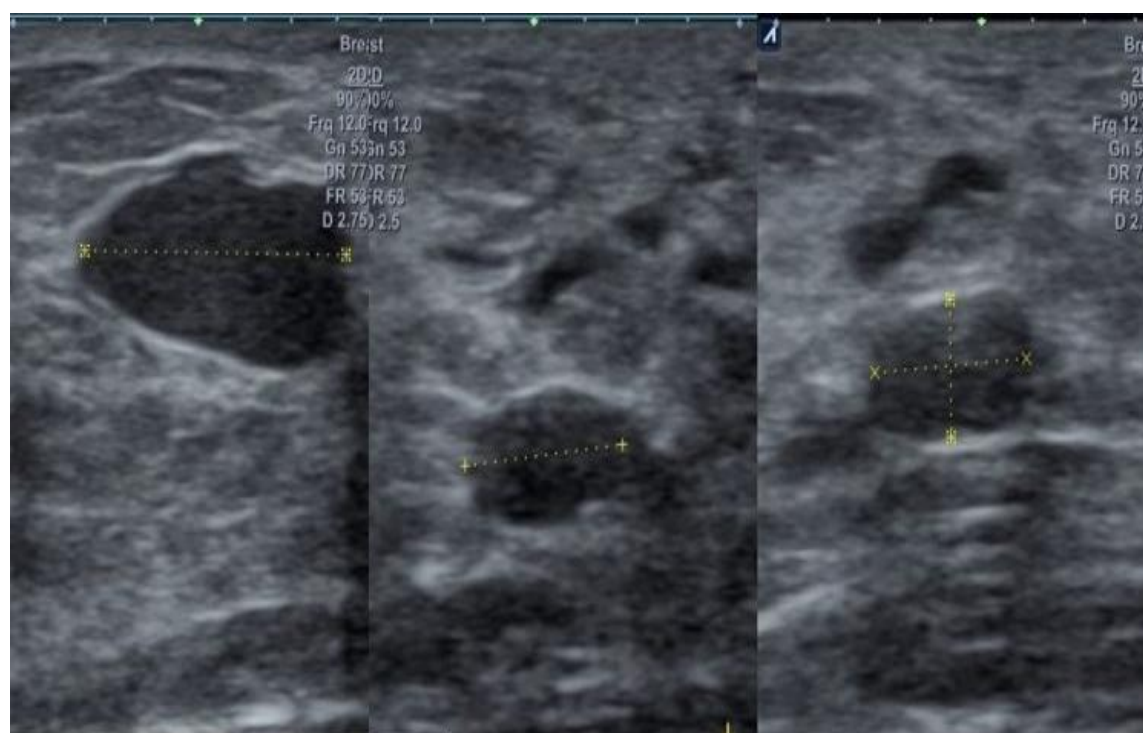
УЗД лівої молочної залози показало невелике чітко виражене гіпоехогенне тверде ураження на 01-02 годині, на відстані приблизно 3-4 см від соска. Розмір: $0,3 \times 0,3 \times 0,4$ см. Аномальної судинної системи не відзначено. Крім того, визначалися також множинні анехогенні ураження, розсіяні у всіх квадрантах лівої молочної залози, а деякі з них утворені скупченнями (Рисунок 3.7.Б).



571821163498683



A



Б

Рисунок 3.7 - Ультразвукове дослідження правої (А) та лівої (Б) молочних залоз у жінок з гіперплазією ендометрія.



З УЗД молочних залоз впливає, що за всіма ознаками у пацієнток з ГПЕ виявляється супутня мастопатія, яка характеризується фіброзними змінами, кісти, фіброзно-кістозними утвореннями в молочних залозах. Вони можуть бути як дифузними, які локалізовані по всій залозі, так і осередковими, які формуються в конкретному місці. Як видно з результатів УЗД досліджень розвиток мастопатії при ГПЕ немає певних особливостей, а розвивається за патогенетичними механізмами, характерними для ізольованого перебігу досліджуваної патології.

Так як і при ГПЕ основною причиною розвитку мастопатії є гормональний дисбаланс. Вважається, що мастопатія розвивається на фоні гіпопрогестеронемії, у відповідь на яку може підніматися рівень естрогену. Ці зміни в організмі призведуть до розростання епітелію проток та сполучної тканини молочної залози. Окрім того, мастопатія може розвиватися на фоні гіперпролактинемії, що може призвести до доброякісних змін у молочних залозах.

З результатів видно, що розвиток ГПЕ являють собою високу групу ризику доброякісних новоутворень молочних залоз, зокрема фіброзно-кістозної мастопатії, особливо у жінок репродуктивного віку. У цієї категорії хворих у 74% випадків у молочних залозах може розвиватися дифузна та вузлова мастопатія, часто проліферативного характеру. Це призведе до гіперплазії залозистого компонента. Тому, обстеження пацієнток репродуктивного віку з регулярними менструаціями, у яких діагностовані ГПЕ, є необхідним з метою ранньої діагностики патології молочних залоз, вчасне лікування цих захворювань дозволить попередити більш серйозні ускладнення.

Отже, оскільки в основі розвитку ГПЕ та мастопатії лежать патогенетичні зміни біохімічних та імунологічних показників, то наступним етапом нашої роботи було проаналізувати гормональний гомеостаз та стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи. Вказані дослідження



допоможуть не лише зрозуміти патогенетичні механізми розвитку ГПЕ та мастопатії у жінок репродуктивного віку, але й допоможуть вибрати оптимальну схему лікування поєднаних патологій, що допоможе зберегти фертильність у жінок, які хворіють досліджуваними патологіями.

Резюме

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) та доброякісні захворювання молочних залоз є поширеними патологіями серед жінок репродуктивного віку. Вони супроводжуються порушеннями менструальної функції, підвищеним ризиком розвитку маткових кровотеч і анемії, а також можливістю злоякісної трансформації.

Дослідження показали, що частота виявлення ГПЕ без атипії є вищою у жінок середнього та пізнього фертильного віку, особливо при наявності супутньої мастопатії. Атипова гіперплазія ендометрія частіше зустрічається у жінок з мастопатією, що може свідчити про спільні патогенетичні механізми розвитку цих захворювань, зокрема порушення гормонального гомеостазу та підвищену естрогенну стимуляцію без належного балансу з прогестероном.

Аналіз мікробіоти ендометрія вказав на виражені дисбіотичні зміни, зокрема зниження рівня *Lactobacillus* spp. та зростання умовно-патогенних мікроорганізмів (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*), особливо у пацієнток із ГПЕ та мастопатією. Це свідчить про потенційний взаємозв'язок між порушенням мікробіому, місцевого імунітету та розвитком гіперпластичних змін в ендометрії.

Ультразвукове дослідження виявило, що у пацієнток з ГПЕ відзначається збільшення товщини ендометрія, гетерогенність його структури, наявність кістозних включень та перервана лінія зімкнення. Особливості ехографічної картини залежать від форми ГПЕ та її поєднання з мастопатією, що підкреслює необхідність комплексного обстеження пацієнток.



571821163498683

Отримані результати підтверджують, що жінки з ГПЕ мають підвищений ризик розвитку доброякісних новоутворень молочних залоз, зокрема фіброзно-кістозної мастопатії. Враховуючи спільні патогенетичні механізми, рання діагностика та корекція гормональних і метаболічних змін можуть сприяти профілактиці ускладнень і покращенню якості життя пацієнток.



РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ БІОХІМІЧНИХ І ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ І ДОБРОЯКІСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

4.1 Аналіз гормональних порушень у жінок з поєднаною патологією ендометрія і молочних залоз

Дослідження поєднаних захворювань репродуктивної системи, а саме ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз, особливо у пацієнток репродуктивного віку, обумовлено, перш за все, зростанням частоти виявлення цих патологій уі всьому світі спостерігається високий відсоток коморбідної патології у жінок старшого репродуктивного віку, що, у свою чергу, знижує ймовірність настання вагітності та негативно впливає на загальний стан здоров'я. Проблема поєднання гіперплазії ендометрія та новоутворень молочних залоз є однією з найактуальніших у сучасній гінекології. Це пояснюється тим, що гіперпластичні процеси в ендометрії та доброякісні захворювання молочних залоз займають провідні позиції серед патологічних змін у репродуктивній системі, що зумовлено передусім гормональними порушеннями в організмі жінки. Відомо, що поєднання дисгормональних захворювань молочних залоз із гіперплазією ендометрія зустрічається приблизно у 60% випадків. Проте механізми розвитку таких змін у матці та молочних залозах досі не вивчені повністю, оскільки існуючі дослідження мають фрагментарний характер і не дозволяють прогнозувати перебіг цих патологій.

Оскільки молочна залоза є мішенню не лише для стероїдних гормонів, а й для гормонів гіпофіза, щитоподібної та надниркових залоз, її фізіологічні особливості значно підвищують ризик розвитку проліферативних змін при



порушеннях функціонування репродуктивної системи. Одним із таких гормонозалежних гінекологічних захворювань є гіперплазія ендометрія.

Таким чином, гормональний дисбаланс у репродуктивній системі з однаковою ймовірністю може спричиняти неконтрольовану проліферацію в усіх органах, які експресують відповідні рецептори, насамперед — естрогенові. [6]. Тому, однією із причин розвитку ГПЕ та мастопатії є порушений гормональний дисбаланс гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи.

Концентрацію оваріальних гормонів оцінювали за рівнем естрадіолу і прогестерону в плазмі крові у фолікулярну фазу менструального циклу.

Результати визначення концентрації естрадіолу в пацієнток з ГПЕ групи порівняння показали його найвищі рівні при гіперплазії ендометрія без атипії та при атиповій гіперплазії ендометрія, коли значення досліджуваного гормону у 2,3 рази та 2,5 рази перевищували показник здорових жінок відповідно ($p < 0,05$) (Рисунок 4.1). Слід зауважити, що при цих видах ГПЕ статистично достовірної різниці у концентрації естрадіолу не виявлено.

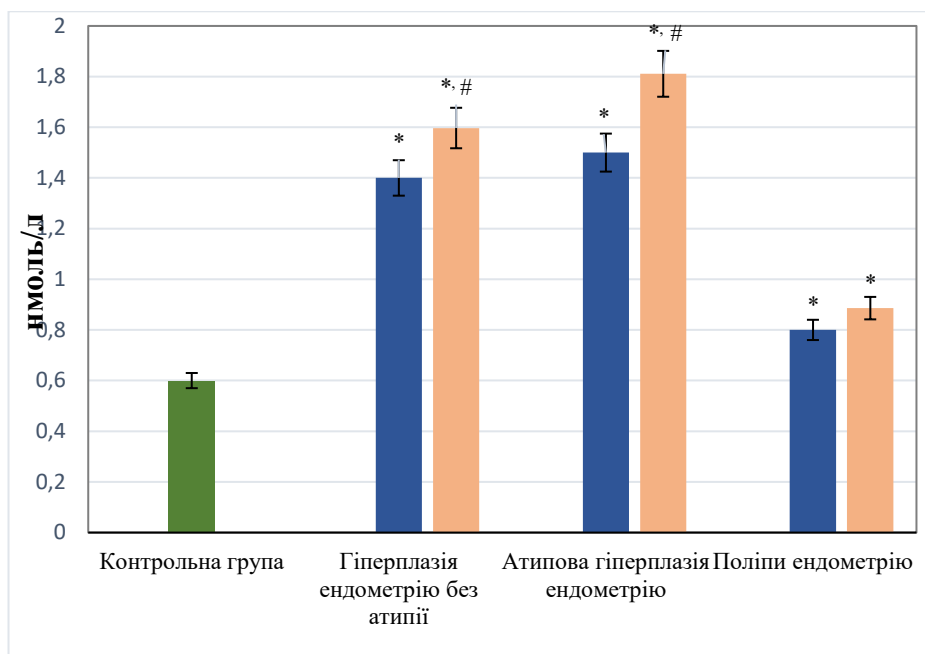


Рисунок 4.1 - Рівень естрадіолу в плазмі крові жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Водночас, при ендометріозних поліпах рівень естрадіолу перевищував показник контрольної групи у 1,4 рази ($p < 0,05$), проте не досягав значень, характерних для пацієток з ГПЕ без атипії та атиповою гіперплазією ендометрія (Рисунок 4.1).

Розвиток проліферативних процесів в молочних залозах на фоні ГПЕ супроводжувався підвищенням рівня естрадіолу в плазмі крові жінок у фолікулярній фазі менструального циклу, зокрема у пацієток з ГПЕ без атипії та з атиповою гіперплазією ендометрія. Так, якщо у групі порівняння рівень естрадіолу становив $1,47 \pm 0,141$ нмоль/л – при ГПЕ без атипії та $1,57 \pm 0,981$ нмоль/л – при атипових ГПЕ, то в основній групі ці показники були на рівні $1,597 \pm 0,994$ нмоль/л – при ГПЕ без атипії та $1,811 \pm 1,625$ нмоль/л – при атипових ГПЕ (Рисунок 4.1). Рівень естрадіолу при розвитку



ендометріозних поліпів не відрізнявся в основній групі порівняно із показником жінок групи порівняння (Рисунок 4.1).

Результати визначення рівня прогестерону в плазмі крові пацієток з ГПЕ показали, що при гіперплазії ендометрія без атипії відбувалося зниження вмісту прогестерону в 1,2 рази, яке посилювалося у пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія, у яких вміст прогестерону знижувався у 1,3 рази порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$) (Рисунок 4.2). При поліпах ендометрія не спостерігалось статистично достовірних змін рівня прогестерону в крові порівняно з показниками, характерними для контрольної групи пацієток (Рисунок 4.2). Суттєві зміни в плазмі крові виявлені у пацієток основної групи, у яких зниження вмісту рівня прогестерону в крові відбувалося при всіх видах гіперпластичних процесів в ендометрії. Так, на фоні розвитку ГПЕ та мастопатії у пацієток виявляється зниження рівня прогестерону в 1,5 рази – при ГПЕ без атипії, у 1,4 рази – при атиповій гіперплазії ендометрія та у 1,4 рази при ендометріозних поліпах ендометрія порівняно з групою пацієток, у яких спостерігалися тільки ГПЕ ($p < 0,05$) (Рисунок 4.2). Порівняно з показниками контрольної групи таке зниження виражене більшою мірою – в 1,7 рази при ГПЕ без атипії, у 1,9 рази при атиповій гіперплазії ендометрія та у 1,5 рази при ендометріозних поліпах ендометрія ($p < 0,05$) (Рисунок 4.2), що вказує на більш суттєвий гормональний дисбаланс естрадіолу і прогестерону за умов поєднаної патології ГПЕ з розвитком проліферативних процесів у молочних залозах.

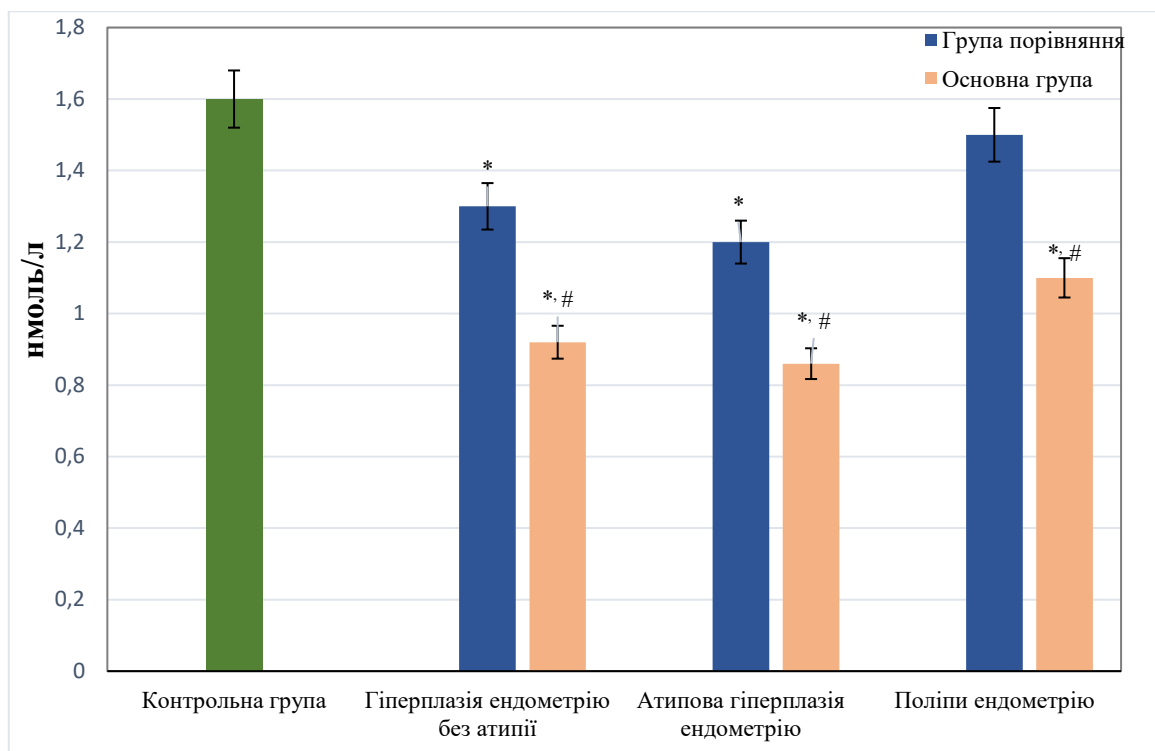


Рисунок 4.2 - Рівень прогестерону в плазмі крові жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Щоб перевірити інтенсивність гормонального дисбалансу між прогестинами і естрогенами у жінок з ГПЕ та супутньою патологією в молочних залозах нами визначено співвідношення рівнів прогестерону до естрадіолу в крові хворих жінок. Встановлено, що у здорових жінок співвідношення прогестерон/естрадіол становило $2,671 \pm 0,981$, що вказує на переважання абсолютних кількостей прогестерону в організмі здорових жінок (табл. 4.1).



Таблиця 4.1 - Співвідношення концентрацій прогестерон/естрадіол у плазмі крові хворих з різними типами гіперпластичних процесів в ендометрії, (M $\pm$ m)

Патологія ендометрія	Група порівняння (n=30)	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
Гіперплазія ендометрія без атипії	1 $\pm$ 0,11*	0,576 $\pm$ 0,081*,#	2,671 $\pm$ 0,981
Атипова гіперплазія ендометрія	0,8 $\pm$ 0,091*	0,475 $\pm$ 0,051*,#	
Поліпи	1,88 $\pm$ 0,161*	1,24 $\pm$ 0,181*,#	

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, p<0,05.

У пацієнток з ГПЕ співвідношення прогестерону до естрадіолу знижувалося порівняно з контролем з найнижчим показником при атиповій гіперплазії ендометрія рівним 0,8 $\pm$ 0,091 (табл. 4.1). При гіперплазії ендометрія без атипії та при ендометріозних поліпах співвідношення прогестерон/естрадіол складало 1 $\pm$ 0,11 і 1,88 $\pm$ 0,161 відповідно (табл. 4.1).

Значні порушення співвідношення прогестерон/естрадіол спостерігалися у групі з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією. Так, при ГПЕ без атипії співвідношення прогестерон/естрадіол становило 0,576 $\pm$ 0,081, що у 4,6 рази нижче контрольної групи та у 1,7 нижче показників групи порівняння (p<0,05) (табл. 4.1). При атиповій гіперплазії ендометрія співвідношення прогестерон/естрадіол зазнавало більш суттєвих змін і становило 0,475 $\pm$ 0,051, що у 5,6 рази нижче контрольної групи та у 1,7 нижче показників групи порівняння (p<0,05) (табл. 4.1). При ендометріозних



поліпах виявлені найменші зміни співвідношення гормонів, оскільки співвідношення прогестерон/естрадіол склало $1,24 \pm 0,181$, що у 2,2 рази нижче контрольної групи та у 1,5 нижче показників групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 4.1).

Отже, основним ендокринним порушенням при ГПЕ і проліферативних дисплазіях молочних залоз є гормональний дисбаланс з переважанням гіперестрогенії та зниженням рівня прогестерону. Гормональний дисбаланс в напрямку дефіциту прогестерону може викликати морфофункціональні перебудови не лише в молочних залозах, але й в ендометрії матки, що супроводжується гіперплазією ендометрія. При цьому надлишкова проліферація проток епітелію призводить до їх обструкції та може призводити до збільшення альвеол і розвитку кістозних порожнин. Причому інтенсивність гормонального дисбалансу може визначати вид гіперпластичного процесу в ендометрії. Окрім того, стан ендометрія може залежати від вікових особливостей жінки. Тому, на наступному етапі нами визначено рівень жіночих статевих гормонів залежно від стадії фертильного віку. У здорових жінок не виявлено гормональних змін залежно від віку, оскільки концентрація оваріальних гормонів в плазмі крові не відрізнялася у всіх вікових групах здорових жінок (Рисунок 4.3).

Щодо групи порівняння, то у жінок всіх вікових категорій рівень естрадіолу був підвищений порівняно з контролем, проте не відрізнявся у пацієнток на різних стадіях фертильного віку (Рисунок 4.3). Рівень прогестерону був знижений порівняно з показниками контрольної групи лише у жінок на пізній стадії фертильного віку, що вказує на суттєвіший гормональний дисбаланс у цієї вікової групи пацієнток порівняно з пацієнтками молодшого віку (Рисунок 4.3). У жінок з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією на всіх стадіях фертильного віку рівень естрадіолу перевищував показники групи порівняння, проте не відрізнявся у пацієнток різного репродуктивного віку (Рисунок 4.3). У жінок з поєднаною патологією



ГПЕ та мастопатією на ранній і середній стадії фертильного віку показник концентрації прогестерону залишався на однаковому рівні, проте знижувався у пацієток на пізній стадії репродуктивного віку, що, імовірно призводить до суттєвого гормонального дисбалансу в жінок цієї вікової категорії порівняно із жінками раннього та середнього репродуктивного віку (Рисунок 4.3).

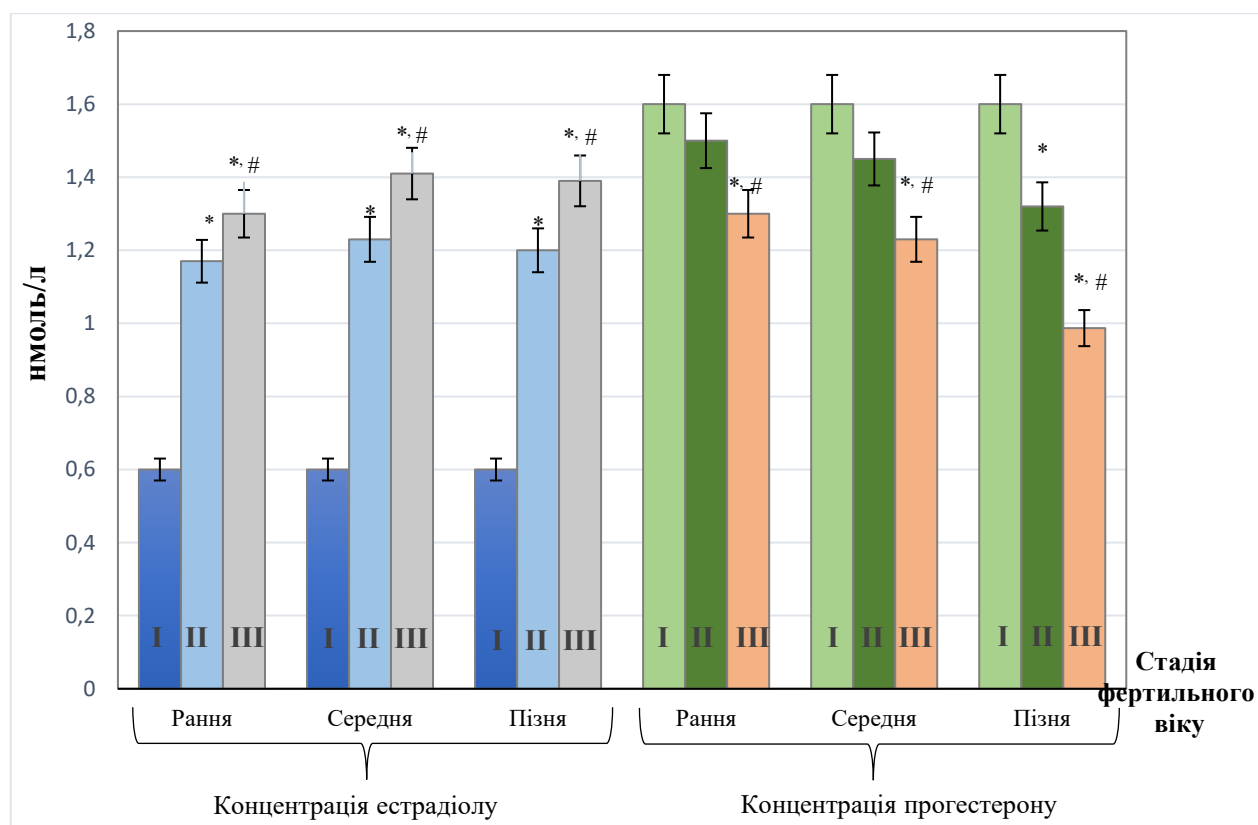


Рисунок 4.3 - Рівень естрадіолу і прогестерону в плазмі крові жінок на різних стадіях фертильного віку.

Примітка 1. *- I – контрольна група; II – група порівняння; III – основна група; * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Звертає на себе увагу той факт, що у пацієток з поєднаною патологією рівень естрадіолу був вищий, а рівень прогестерону був нижчим порівняно з



досліджуваними показниками жінок, у яких спостерігалися тільки ГПЕ (Рисунок 4.3). Ці зміни можуть призвести до дисбалансу співвідношення прогестерон/естрадіол, що і може лежати в основі патогенезу ГПЕ. Для перевірки цього припущення нами визначено співвідношення прогестерон/естрадіол у жінок різних вікових груп.

Аналіз результатів дослідження показав, що у пацієток групи порівняння по мірі підвищення репродуктивного віку знижується співвідношення прогестерон/естрадіол. Так, якщо у хворих раннього репродуктивного віку співвідношення прогестерон/естрадіол становило $1,28 \pm 0,132$, то у пацієток пізнього репродуктивного віку це значення було на рівні $1,1 \pm 0,121$, що у 2,1 рази та у 2,4 рази відповідно було нижче за відповідне співвідношення контрольної групи (табл. 4.2). Встановлений факт вказує на те, що по мірі підвищення віку у жінок дисбаланс співвідношення рівнів прогестерон/естрадіол може лежати в основі розвитку проліферативних процесів в ендометрії матки.

Таблиця 4.2 - Співвідношення концентрацій прогестерон/естрадіол у плазмі крові хворих з гіперплазією ендометрія і мастопатією на різних стадіях фертильного віку ($M \pm m$)

Стадія фертильного віку	Група порівняння (n=30)	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
Рання	$1,28 \pm 0,132^*$	$1 \pm 0,109^{*, \#}$	$2,671 \pm 0,981$
Середня	$1,179 \pm 0,191^*$	$0,872 \pm 0,067^{*, \#}$	
Пізня	$1,1 \pm 0,121^*$	$0,710 \pm 0,081^{*, \#}$	

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.



У групі жінок з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією співвідношення рівнів прогестерон/естрадіол також знижувалося в динаміці підвищення віку пацієнток порівняно з контролем, проте ці зміни більш суттєві ніж у пацієнток з ізольованими ГПЕ. Встановлено, що на ранній стадії фертильного віку співвідношення прогестерон/естрадіол становило $1\pm 0,109$, на середній стадії – $0,872\pm 0,067$, на пізній стадії – $0,710\pm 0,081$, що у 2,7 рази, у 3,1 рази та у 3,8 рази нижче за показник групи контролю відповідно (табл .4.2). Виявлені зміни вказують на те, що як розвиток гіперплазії ендометрія, так і проліферативні зміни в молочних залозах є гормонозалежними процесами, тому суттєві зміни концентрацій прогестерону й естрадіолу лежать в основі розвитку патологічних процесів.

Концентрація жіночих статевих гормонів в крові залежить від концентрацій гонадотропних гормонів гіпофізу, тому причиною змін рівнів прогестерону та естрадіолу можуть бути зміни гормонів гіпофізу. Концентрацію гіпофізарних гормонів оцінювали за рівнем ФСГ, ЛГ та пролактину в плазмі крові.

Як впливає з отриманих даних, у хворих на ГПЕ були істотні зміни функціонального стану гіпофізарно-яєчникової системи. Найбільшою мірою зміни стосувалися стану гонадотропних гормонів. Динаміка ФСГ і ЛГ характеризувалася монотонністю: овуляторні піки були відсутні, а вихідний рівень був вищим за концентрацію здорових жінок у фолікулярній фазі менструального циклу.

Результати проведених досліджень показали, що розвиток ГПЕ супроводжувався підвищенням рівня ФСГ в плазмі крові порівняно із показником, характерним для жінок контрольної групи ($p<0,05$) (Рисунок 4.4). Підвищений рівень ФСГ найбільше виражений при атиповій гіперплазії ендометрія, коли досліджуваний показник у 2,3 рази перевищував показник контрольної групи. Поряд з цим, при гіперплазії ендометрія без атипію рівень



ФСГ у 2 рази, а при ендометріюїдних поліпах у 1,7 рази перевищував показник контролю ($p < 0,05$) (Рисунок 4.4).

За умов розвитку в організмі поєднаної патології ГПЕ та мастопатії рівень ФСГ підвищувався більшою мірою ніж у групи пацієнток з ізольованими ГПЕ. Виявлено підвищення рівня ФСГ у 2,3 рази при гіперплазії ендометрія без атипії, у 2,8 рази при атиповій гіперплазії ендометрія та у 2,2 рази при поліпах в ендометрії порівняно з контролем ($p < 0,05$) (Рисунок 4.4).

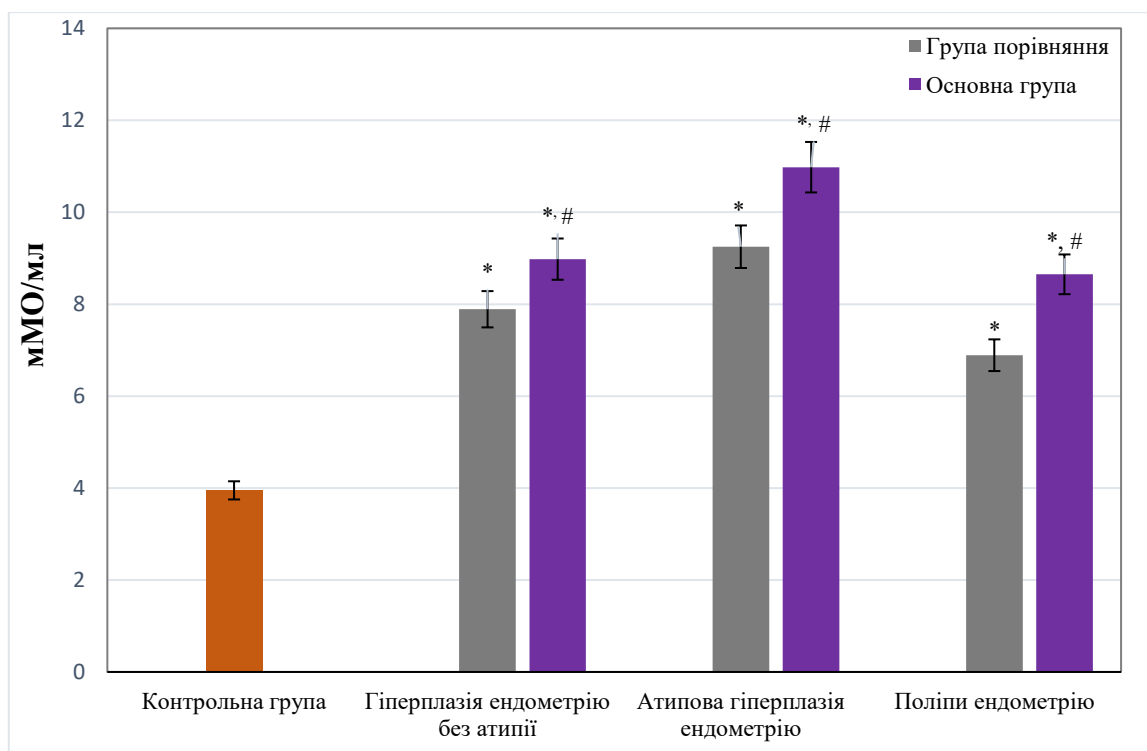


Рисунок 4.4 - Рівень фолікулостимулюючого гормону в плазмі крові жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Подібна тенденція змін виявлена і для рівня ЛГ, оскільки його рівень підвищений при всіх видах ГПЕ порівняно з контролем. Так, концентрація ЛГ перевищувала показник контрольної групи у 1,4 рази при гіперплазії ендометрія без атипії, у 1,7 рази при атиповій гіперплазії ендометрія та у 1,3 рази при поліпах в ендометрії порівняно з контролем ($p<0,05$) (Рисунок 4.4). Ці зміни поглиблювалися у пацієток з поєднаними проліферативними процесами в ендометрії та молочних залозах, оскільки рівень ЛГ перевищував показник контрольної групи у 1,7 рази при гіперплазії ендометрія без атипії, у 2 рази при атиповій гіперплазії ендометрія та у 1,5 рази при поліпах в ендометрії порівняно з контролем ($p<0,05$) (Рисунок 4.4).

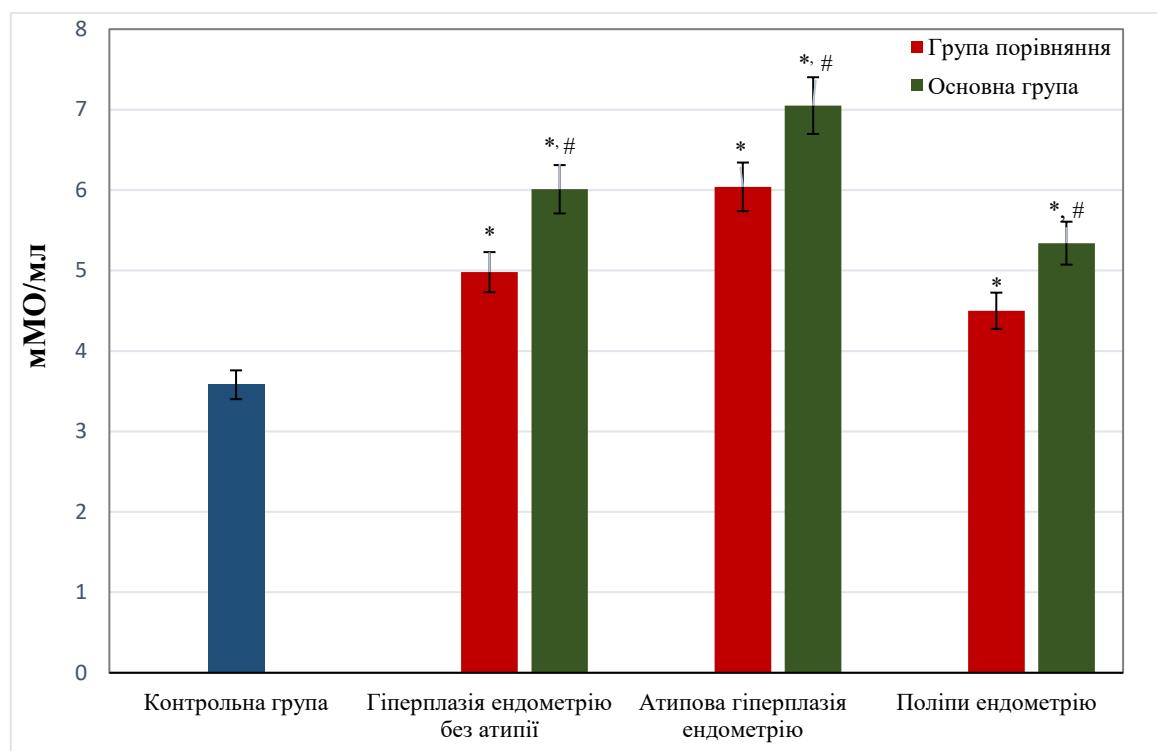


Рисунок 4.5 - Рівень лютеїнізуючого гормону в плазмі крові жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p<0,05$.



Важливим показником, який характеризує стан гіпофізарно-яєчникової системи є визначення співвідношення ЛГ/ФСГ. Співвідношення ЛГ/ФСГ відрізнялося від здорових жінок. У здорових жінок співвідношення ЛГ/ФСГ мало певні характеристики з чітко вираженим періовуляторним піком. При ГПЕ порушувалися місячні ритми та вироблення гонадотропних гормонів, тому була тенденція до зниження частки ЛГ та підвищення значимості ФСГ в ендокринному статусі хворих у динаміці менструального циклу. У всіх досліджуваних групах, які відрізнялися за типом ГПЕ відмічена тенденція до зниження співвідношення ЛГ/ФСГ порівняно з контрольною групою жінок ($p < 0,05$) (табл. 4.3). Звертає на себе той факт, що статистично достовірної різниці у співвідношенні ЛГ/ФСГ у пацієнток групи порівняння та основної групи не виявлено (табл. 4.3). Поряд з цим не виявлено різниці і у пацієнток з різними типами ГПЕ (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 - Співвідношення концентрацій ЛГ/ФСГ у плазмі крові хворих з різними видами гіперплазії ендометрія і мастопатією, ($M \pm m$)

Форма гіперплазії ендометрія	Група порівняння (n=30)	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
Гіперплазія ендометрія без атипії	$0,63 \pm 0,042^*$	$0,66 \pm 0,09^*$	$0,91 \pm 0,081$
Атипова гіперплазія ендометрія	$0,65 \pm 0,091^*$	$0,064 \pm 0,071^*$	
Поліпи ендометрія	$0,65 \pm 0,042^*$	$0,062 \pm 0,051^*$	

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.



Дослідження рівня ФСГ та ЛГ у жінок групи порівняння та основної групи залежно від стадії фертильного віку не показали різниці у досліджуваних показниках пацієток різних вікових груп. Проте, слід зауважити, що рівень ФСГ та ЛГ був вищим у групі пацієток з поєднаною патологією ГПЕ та доброякісними новоутвореннями в молочних залозах (Рисунок 4.6).

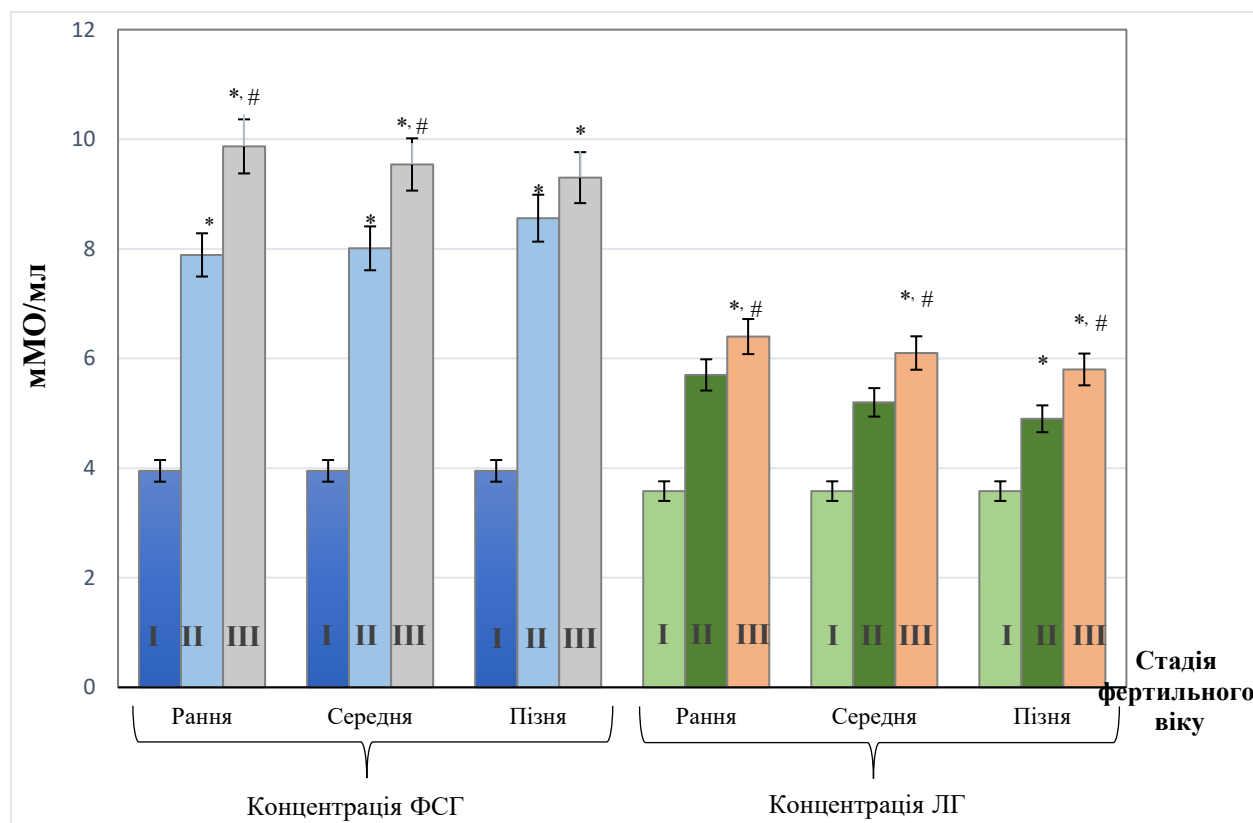


Рисунок 4.6 - Рівень фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у плазмі крові жінок на різних стадіях фертильного віку.

Примітка 1. *- I – контрольна група; II – група порівняння; III – основна група; * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Як впливає з проаналізованих даних, у хворих на ГПЕ виявлені істотні зміни функціонального стану гіпофізарно-яєчникової системи. Найбільшою мірою зміни стосувалися стану як гонадотропних гормонів, так і жіночих



статевих гормонів. Так, рівні ФСГ і ЛГ характеризувалися монотонністю (овуляторні піки були відсутні), а вихідні рівні цих гормонів у фолікулярну стадію менструального циклу були вищими за концентрацію здорових жінок. Ці зміни посилювалися у жінок з ГПЕ та супутньою мастопатією.

Щодо статевих гормонів, то естрадіол був підвищений в обох досліджуваних групах з вищими показниками в основній групі, особливо у пацієток з атиповою гіперплазією ендометрія. Рівень прогестерону в хворих на ГПЕ знижувався, з мінімальними показниками в основній групі при атиповій гіперплазії ендометрія. Гормональний дисбаланс мало залежав від вікових особливостей пацієток. Рівень гонадотропних гормонів з віком практично не змінювався, а серед статевих жіночих гормонів спостерігалось незначне зниження рівня прогестерону в пацієток пізнього репродуктивного віку. Показано, що співвідношення статевих гормонів добре характеризує прогестерон-естрадіоловий коефіцієнт, який у хворих на ГПЕ мав неухильну тенденцію до зниження, що посилювалося у пацієток з супутніми проліферативними процесами в молочних залозах. Це дозволяє говорити про стан відносної гіперпрогестеронемії у фолікулярній фазі менструального циклу в значній кількості жінок, які страждають на ГПЕ та мастопатію. Відомо, що прогестерон, поряд із яєчниковим, може мати наднирникове походження.

Стресорні дії на організм будь-якого характеру стимулюють секрецію в організмі жінки пролактину. Пролактин – єдиний гормон передньої долі гіпофіза, секреція якого знаходиться під інгібуючим впливом гіпоталамуса. Зміни рівня в плазмі крові пролактину можуть призвести до ендокринної патології, що значно впливатиме на стан молочних залоз. Гіперпролактинемія – найчастіший прояв дисфункції системи гіпоталамо-гіпофіз-яєчників. Тому, визначення рівня пролактину в плазмі крові пацієток з ГПЕ та мастопатією дозволить зрозуміти напрямок розвитку патологічних змін.



Результати проведених досліджень показали, що у здорових жінок рівень пролактину зберігався на стабільному рівні протягом усього менструального циклу та залишався на рівні $17,4 \pm 1,432$ нг/мл (Рисунок 4.7), що узгоджується з даними літератури. У хворих на ГПЕ рівень пролактину був підвищений незначно у фолікулярній фазі менструального циклу при різних формах гіперплазії ендометрія. Рівень пролактину однаковою мірою підвищувався у пацієнтів з ГПЕ без атипії та атипових ГПЕ, у яких рівень пролактину був на рівні $22,4 \pm 2,032$ нг/мл і $21,5 \pm 1,972$ нг/мл, що у 1,3 рази та 1,2 рази перевищувало показник контролю відповідно ($p < 0,05$) (Рисунок 4.7). У пацієток з ендометріозними поліпами рівень пролактину не відрізнявся від показників норми (Рисунок 4.7).

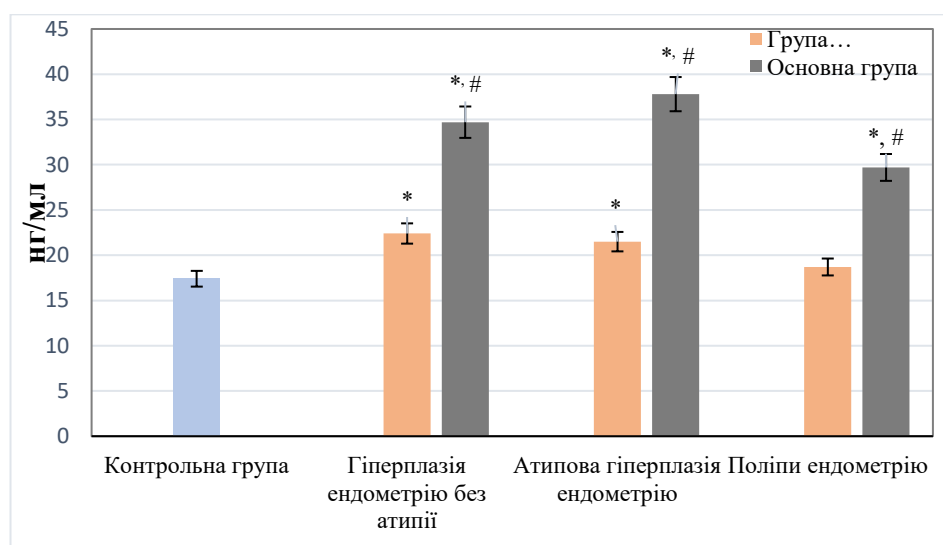


Рисунок 4.7 - Рівень пролактину в плазмі крові жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.



Значні зміни у рівні пролактину спостерігалися у жінок з ГПЕ та проліферативними процесами в молочних залозах. Так, у цієї групи пацієнток гіперпролактинемія була на рівні $34,7 \pm 2,072$ нг/мл – за умов розвитку гіперплазії ендометрія без атипії та $37,8 \pm 3,102$ нг/мл – за умов розвитку гіперплазії ендометрія з атипією, що у 2 рази та у 2,2 рази перевищувало показник контрольної групи відповідно ($p < 0,05$) (Рисунок 4.7). При поліпах ендометрія у жінок основної групи значення пролактину були нижчими – $29,8 \pm 3,102$ нг/мл, проте також суттєво відрізнялися від показників контролю (перевищували значення контролю у 1,7 рази) ($p < 0,05$) (Рисунок 4.7).

Отже, гіперплазія ендометрія та мастопатія розвиваються на фоні гіперпролактинемії, що з часом, в 25-30% випадків призводить до формування функціонально активних мікро- та макроаденом – пролактином, що призведе до ще більшого підвищення рівня пролактину.

Дослідження рівня пролактину в жінок на різних стадіях репродуктивного віку показало, що у групі порівняння концентрація пролактину в крові не відрізнялася у жінок різних вікових груп та статистично достовірно не відрізнялася від показника контрольної групи (Рисунок 4.8).



571821163498683

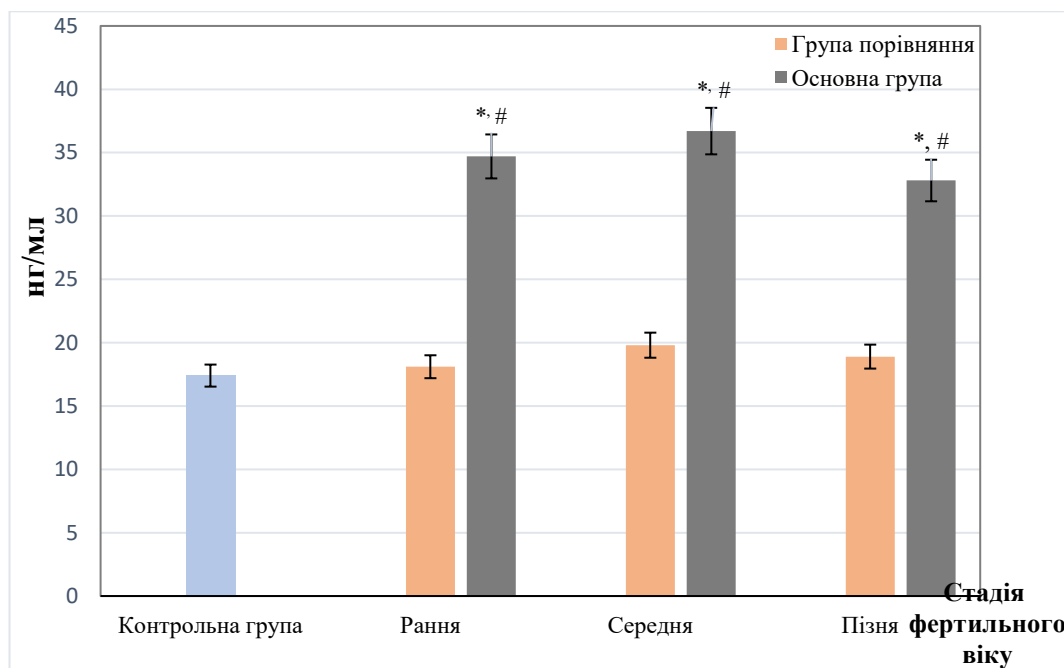


Рисунок 4.8 - Рівень пролактину в плазмі крові жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії на різних стадіях репродуктивного віку.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

В основній групі рівень пролактину значно підвищувався у жінок усіх вікових категорій, особливо на ранній та середній стадії репродуктивного віку, водночас у жінок пізнього репродуктивного віку рівень пролактину підвищувався менше, проте у всіх вікових групах показник статистично достовірно відрізнявся як від показників контрольної групи, так і від показників групи порівняння ($p < 0,05$) (Рисунок 4.8).

Отже, результати наших досліджень показали, що патогенез проліферативних дисплазій в ендометрії матки та молочних залозах пацієнток репродуктивного віку безпосередньо пов'язаний з гормональним дисбалансом, який проявляється відносною гіперестрогенією, дефіцитом



прогестерону, підвищеним вмістом пролактину в крові. Слід зауважити, що якщо у ранній та середній віковій групі при поєднаній патології ГПЕ та мастопатії визначальне значення має як порушення співвідношення прогестерон/естрадіол, так і гіперпролактинемія, то в пізньому репродуктивному віці на розвиток мастопатії в першу чергу впливає дисбаланс прогестерону та естрадіолу, а гіперпролактинемія має вторинне значення. Слід зауважити, що пролактин може діяти локально ауто- та паракринними шляхами, виступаючи в ролі мітогенного фактора росту для гормонзалежних тканин. Гіпоталамічний нейротрансмітер дофамін відіграє ключову роль у регуляції секреції пролактину, пригнічуючи його надмірне вироблення. За нормальної концентрації дофаміну забезпечується активна стимуляція D2-рецепторів лактотрофів, що сприяє пригніченню активності аденілатциклази, уповільненню клітинного поділу та зниженню синтезу ДНК. Це, у свою чергу, забезпечує контрольовану продукцію пролактину та підтримку гормонального балансу. Зменшення рівня дофаміну або ослаблення його впливу на D2-рецептори призводить до надмірної секреції пролактину, що може спричиняти дисфункції ендокринної системи та порушення нейрогуморальної регуляції. [219]

На секрецію пролактину може впливати рівень тиреоїдних гормонів, оскільки літературними джерелами показано, що секреція пролактину посилюється при гіпотиреоїдизмі та пригнічується при тиреотоксикозі, хоча механізми впливу тиреоїдних гормонів на секрецію пролактину залишаються мало вивченими. Сьогодні все більшої актуальності набувають питання вивчення взаємозв'язку між ГПЕ та патологією щитоподібної залози (ЩЗ). Це зумовлено тим що у пацієнтів з дисфункціонуванням ЩЗ частіше спостерігаються множинні проліферативні процеси в ендометрії та молочних залозах. Тому, на наступному етапі роботі нами визначено рівні ТТГ та тиреоїдних гормонів.



ТТГ є основним регулятором функцій ЩЗ, який синтезується у передній долі гіпофізу. Основна його функція – підтримання сталого рівня тиреоїдних гормонів. Тому, зміни його рівня безпосередньо будуть впливати на рівень тиреоїдних гормонів у крові. Для встановлення функціонального стану ЩЗ проводили визначення концентрації ТТГ у хворих з різними патологіями ЩЗ.

Результати проведених досліджень показали, що у пацієток з ГПЕ підвищувався рівень ТТГ у 1,3 рази порівняно з контрольною групою ($p<0,05$). Водночас, у пацієток з поєднаною патологією ГПЕ та проліферативними процесами в молочних залозах спостерігалось більш значне підвищення рівня ТТГ – у 2,2 рази порівняно з показником контрольної групи пацієток ($p<0,05$).

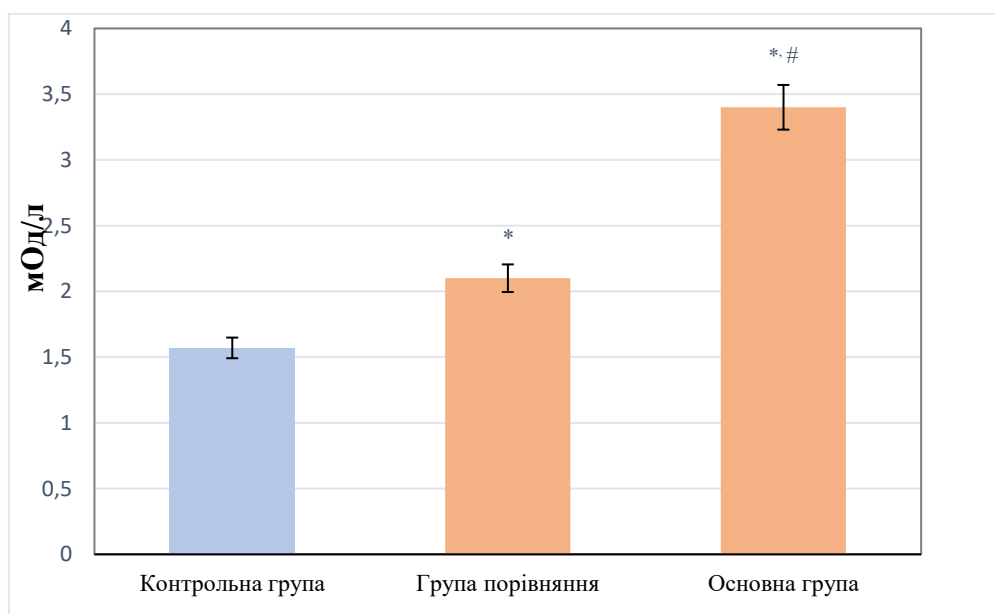


Рисунок 4.9 - Вміст тиреотропного гормону в плазмі крові хворих з гіперпластичними процесами в ендометрії та мастопатією.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p<0,05$.



Так як основною функцією ТТГ є регуляція синтезу і секреції тиреоїдних гормонів, то зміни його рівня в плазмі крові вказують на зміни функціонування системи гіпоталамус-гіпофіз-ЩЗ. Щоб зрозуміти напрямок патологічного процесу при ГПЕ та мастопатії нами досліджено рівень тиреоїдних гормонів – тироксину (T_4) та трийодтироніну (T_3).

Рівень T_4 в плазмі крові – основний маркер функціонального стану ЩЗ. Основна концентрація органічного йоду в організмі людини знаходиться у зв'язаному стані у вигляді T_4 , 99,93% якого циркулює в крові у зв'язаному з білками стані. Лише незначна частина T_4 (0,03%) знаходиться у вільній формі.

Аналіз результатів визначення T_4 в плазмі крові хворих ГПЕ показав зниження його рівня у 1,2 рази порівняно з показниками групи контролю. У пацієнтів основної групи концентрація вільного T_4 в плазмі крові знаходилася на рівні $79,1 \pm 3,87$ нмоль/л, що у 1,4 рази нижче показника контрольної групи ($p < 0,05$) (Рисунок 4.10А). З виявлених результатів випливає, що у пацієнтів з ГПЕ спостерігався виражений гіпотиреоз, який посилювався при мастопатії. Ці зміни узгоджуються із показником ТТГ в плазмі крові, оскільки його рівень підвищувався (Рисунок 4.9).

Зниження рівня T_4 в крові може призводити до порушення його конверсії у T_3 . Це пов'язано з тим, що у ЩЗ синтезується лише невелика кількість T_3 , а переважна його частина утворюється шляхом ензимного дейодування тироксину в печінці, нирках, міокарді й інших органах. Більшість біологічних ефектів гормонів ЩЗ у організмі реалізуються саме через дію T_3 .

Аналіз результатів визначення загального рівня T_3 у плазмі крові пацієнтів з ГПЕ показав його низький рівень, що вказувало на гіпотиреоз (Рисунок 4.10Б).



571821163496683

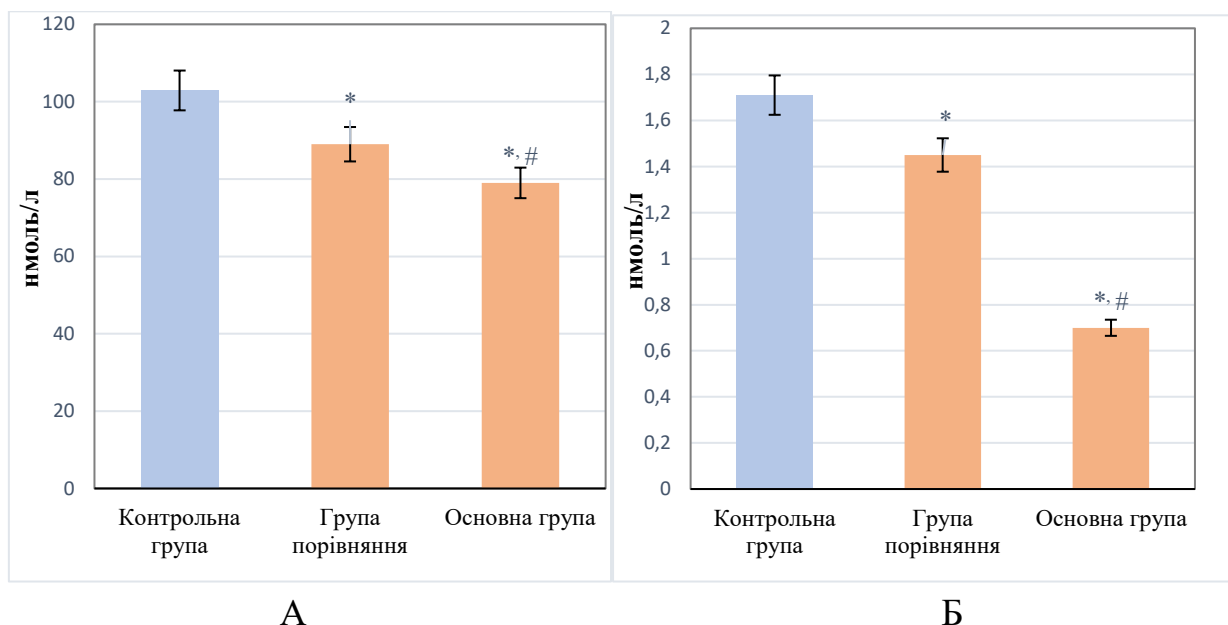


Рисунок 4.10 - Вміст тироксину (А) і трийодтироніну (Б) в плазмі крові хворих з гіперпластичними процесами в ендометрії та мастопатією.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Встановлено, що у пацієнтів з ГПЕ рівень T_3 знижувався у 1,2 рази порівняно з контрольною групою, а у хворих з ГПЕ і мастопатією рівень T_3 знижувався у 2,4 рази порівняно з показником, характерним для контрольної групи (Рисунок 4.10Б).

У хворих з ГПЕ та з ГПЕ і поєднаною мастопатією на фоні встановленого гіпотиреозу може спостерігатися періодичне, зокрема, пов'язане з фазою менструального циклу, посилення тону дофамінергічної тубероїдинфундибулярної системи та гіпоталамуса. Посилення дофамінергічного гальмування секреції люліберину гіпоталамусом призведе до зниження чутливості гіпофіза до естрогенів у перiovуляторний період. Окрім того, підвищений рівень пролактину знижує секреторну активність ЩЗ, поглинання її тканинами йодидів, різко пригнічує в тиреоцитах



активність пероксидази, у результаті чого знижується рівень тироксину в периферичній крові. Окрім того, гіперпролактинемія пригнічує зв'язування йоду з білками, що зменшує масу епітелію фолікулів ЩЗ. Зміна активності ферментів енергетичного обміну в тиреоцитах веде до зміни її гормоноутворювальної функції [4,12,35].

Рівні ТТГ та пролактину також можуть змінюватися в результаті стимулюючого впливу естрогенів та інгібуючої дії тиреоїдних гормонів [56,61]. Встановлено, що дисбаланс тиреоїдних гормонів може змінювати концентрацію активних стероїдів усередині клітин-мішеней гіпоталамуса та гіпофізу, порушуючи механізм позитивних та негативних зворотних зв'язків.

Отже, основною причиною виникнення ГПЕ та пухлин у гормонозалежних тканинах, зокрема в молочних залозах, є порушення нормального ритму утворення та кількісного вмісту естрогенів та прогестерону. При цьому вирішальне значення надається тривалості та безперервності впливу естрогенових гормонів. Тривала стимуляція проліферативних процесів у гормонозалежних тканинах виникає за умови абсолютної або відносної недостатності стероїдних гормонів – антагоністів естрогенів. До таких стероїдів відносяться андрогени, глюкокортикоїди, але основним гормоном є прогестерон, рівень якого у досліджуваних групах пацієнток знижений.

Враховуючи буферну роль прогестерону щодо проліферативного впливу естрогенів на ендометрій, можна вважати, що ановуляція завжди збільшує ризик виникнення ГПЕ. Якщо транзиторна гіперплазія може бути зарахована до дисфункціональних станів, пов'язаних з розладами гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляції, то багаторазово рецидивні ГПЕ і вогнищеві форми набувають характеру стійкого органічного ураження ендометрія.

Вважають, що гіпотиреоз є найчастішою причиною ановуляції та дисфункціональних маткових кровотеч. Підтвердженням цього є відсутність



фізіологічного піку білково-зв'язаного йоду властивого овуляції у хворих з ановуляцією.

Вплив гіпотиреозу на функцію яєчників також зумовлений різким зростанням базального рівня ЛГ, як у фолікулінову, так і лютеїнову фази менструального циклу. І як наслідок цього, пригнічення овуляторного піку гормону, підвищення чутливості ендометрія до естрогенних стимулів. Підвищення рівня ЛГ у плазмі крові при гіпотиреозі у жінок на тлі зростання концентрації та швидкості продукції естрогенів вказує на зсув життєвого циклу клітин в сторону проліферативних процесів.

Механізм впливу гіпотиреозу на репродуктивну систему пояснюється дефіцитом тиреоїдних гормонів, що призводить до посиленого росту тиреотрофів і підвищеного вироблення ТТГ. Одночасно пригнічується активність гіпофізарних клітин, відповідальних за синтез ЛГ, а також знижується чутливість гіпофізарних рецепторів до переважаючого впливу естрогенів на секрецію ФСГ, що, своєю чергою, викликає його гіперпродукцію. Гіперпродукція ФСГ при гіпотиреозі сприяє виникненню в яєчниках множинних фолікул, які дуже чутливі до невеликих кількостей секретованого ЛГ.

Дефіцит тиреоїдних гормонів веде до пригнічення діяльності яєчників та підвищення дегенеративних змін у них. Причиною виникнення багаторазово рецидивуючих ГПЕ є проліферативний ефект не тільки «класичних» фракцій естрогенів, а й «некласичних» естрогенів фенолстероїдів, гідроксипохідних естрогенів. Серед них насамперед катехолестрогени (2- або 4-гідроксиестрон і 2- або 4-гідроксиестрадіол), що синтезуються з класичних естрогенів за допомогою пероксидазної та тіозиназної систем ензимів та системи неспецифічних оксигеназ. Підвищення утворення останніх при гіпотиреозі може виникати в результаті посиленої конверсії андрогенів у естрогени.



Таким чином, первинний гіпотиреоз супроводжуються не тільки змінами гормонального профілю, але й впливом на органи-мішені інших гормонів гіпоталамо-гіпофіз-яєчникової системи. Ці зміни можуть призвести до порушення імплантації та розвитку безпліддя. Велике значення для успішного запліднення має рецептивність ендометрія, яка визначається кількістю функціонально повноцінних рецепторів до стероїдних гормонів – естрогенових рецепторів (ER) і прогестеронових рецепторів (PR). Кількість і функціонування рецепторів знаходиться в тісному взаємозв'язку з гормональним фоном і його коливанням як під час нормального менструального циклу, так і за умов патології. Порушення в системі рецепторів може призвести до недостатньої чутливості ендометрія до екзогенної гормональної дії.

Експресія як естрогенових, так і прогестеронових рецепторів у пацієнток з ГПЕ залежала від морфологічних і функціональних властивостей залозистого епітелію і строми. Нами виявлено, що рівень рецепторів був нижче за умов наявності великої кількості кістозно-змінених залоз в ендометрії. Тому, звертала на себе увагу мозаїчність експресії рецепторів до стероїдних гормонів у клітинах строми.

Результати дослідження експресії ER за показником H-score у жінок з морфологічно підтвердженими ГПЕ показали, збільшення експресії ER при всіх видах ГПЕ (Рисунок 4.11).

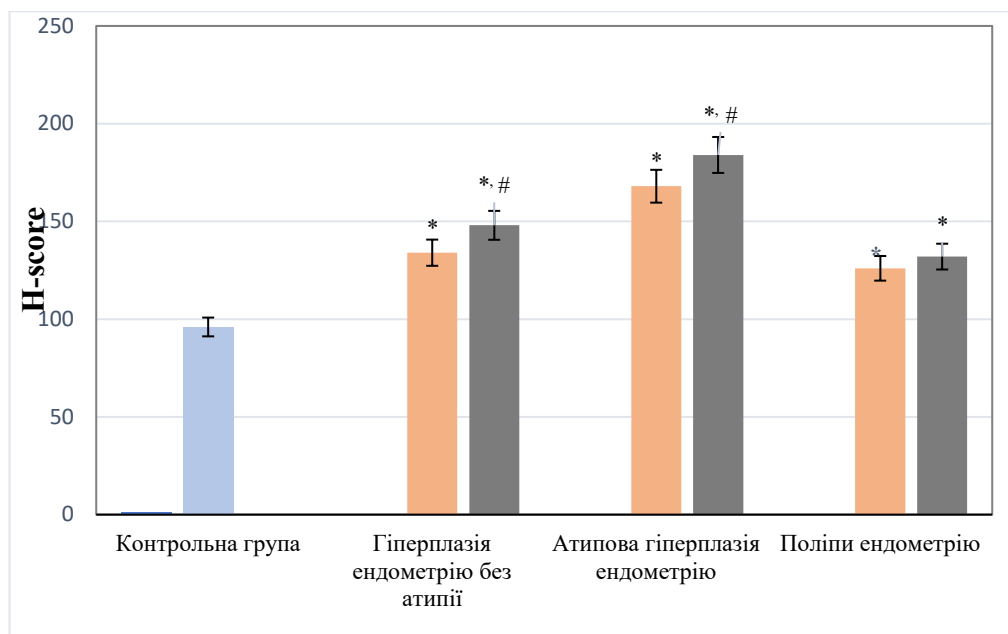


Рисунок 4.11 - Експресія естрогенових рецепторів у стромі ендометрія жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Так, при гіперплазії ендометрія без атипії показник H-score для ER становив $134 \pm 12,78$, при атипових ГПЕ – $168 \pm 14,98$, при поліпах ендометрія $126 \pm 10,33$, що у 1,4 рази, у 1,8 рази та у 1,3 рази перевищувало показник контрольної групи жінок відповідно ($p < 0,05$) (Рисунок 4.11). Імовірно, підвищення експресії ER в клітинах стромі ендометрія обумовлює його проліферативну активність з формуванням ГПЕ.

Експресія ER у стромі ендометрія посилювалася у пацієнток основної групи з перевищенням показника контролю у 1,5 рази, у 1,9 рази та у 1,4 рази при ГПЕ без атипії, з атипією та ендометріозних поліпах відповідно ($p < 0,05$) (Рисунок 4.11). Очевидно підвищення експресії ER в ядрах клітин стромі ендометрія та одночасне підвищення рівня естрадіолу в крові стимулює



проліферативні процеси в ендометрії. Цей же механізм може лежати в основі розвитку проліферативних процесів у тканинах молочних залоз.

Поряд із підвищенням рівня експресії ER в клітинах ендометрія знижувалася експресія PR (Рисунок 4.2). Встановлено, що кількість PR була меншою в групі порівняння в стромі на 28 % – при гіперплазії ендометрія без атипії, на 30 % – при атиповій гіперплазії ендометрія та на 11,7 % – при поліпах ендометрія в порівнянні з показниками контрольної групи жінок ($p < 0,05$) (Рисунок 4.12).

Дослідження експресії PR в клітинах стромі ендометрія показало їх зниження в основній групі на 38,3 % – при гіперплазії ендометрія без атипії, на 46,3 % – при атиповій гіперплазії ендометрія та на 20,4 % – при поліпах ендометрія в порівнянні з показниками контрольної групи жінок ($p < 0,05$) (Рисунок 4.12).

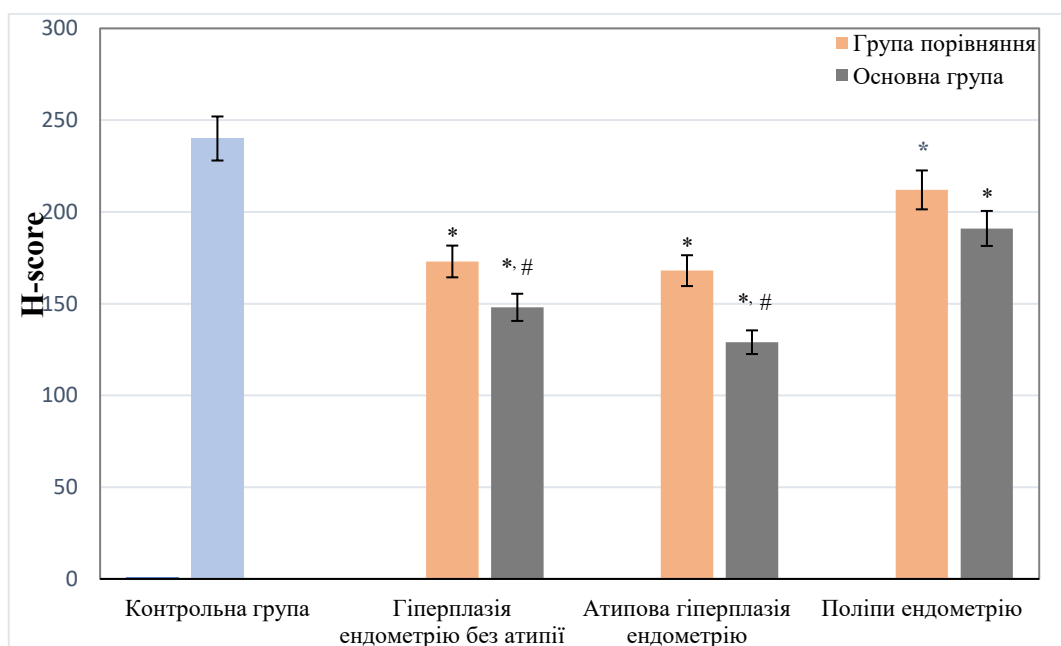


Рисунок 4.12 - Експресія прогестеронових рецепторів у стромі ендометрія жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.



Як видно з результатів дослідження найвища експресія ER та найнижча експресія PR спостерігалася при атиповій гіперплазії ендометрія у пацієнток з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією. Це, імовірно, пов'язано з цитоморфологічними особливостями клітин ендометрія при атиповій гіперплазії. Так, у більшості випадків атипова гіперплазії ендометрія відрізняється від інших видів за цитологічними порушеннями. На відміну від гладких, овальних ядер, що візуалізуються в ендометрії в нормі, атипові ядра кругліші та можуть мати нерівномірну мембрану. Хроматин часто масивний і нерівномірно розсіяний, що надає клітинам везикулярного вигляду, також відзначаються збільшені ядерця. Спостерігається істинна стратифікація шарів клітин та втрата полярності по відношенню до базальної мембрани. При атиповій гіперплазії ендометрія поширеність гіперпластичного процесу виявляється у значній частині ендометрія, а не в ізольованих ділянках.

Поряд з цим, при гіперплазії ендометрія без атипії виявляється неправильна архітектура і невелика кількість строми. Можливий також розвиток базальної гіперплазії з потовщенням базального шару слизової оболонки за рахунок проліферації залоз, розташованих у компактному шарі ендометрія, і стромальної гіперплазії з появою великих, поліморфних ядер клітин строми. Цитологічно епітеліальні клітини характеризуються псевдостратифікацією (від одного до чотирьох шарів клітин), наявністю рівноовальних ядер з рівномірно розташованим хроматином, непомітними ядерцями і змінним числом мітозів. Деструкція клітин менш виражена ніж при атипових ГПЕ, що очевидно і пов'язано з менш вираженими змінами рецепторів стероїдних гормонів.

При порівнянні показників експресії рецепторів статевих гормонів в ендометрії жінок різних вікових груп виявлено підвищення ER та зниження PR при ГПЕ порівняно із контрольною групою жінок, тенденція таких змін посилювалася при супутньому розвитку проліферативних процесів у молочних залозах ($p < 0,05$) (Рисунок 4.13). Проте, при порівнянні отриманих



результатів у жінок на ранній, середній та пізній стадіях репродуктивного віку, то значущих відмінностей показників між цими віковими групами жінок не виявлено (Рисунок 4.13).

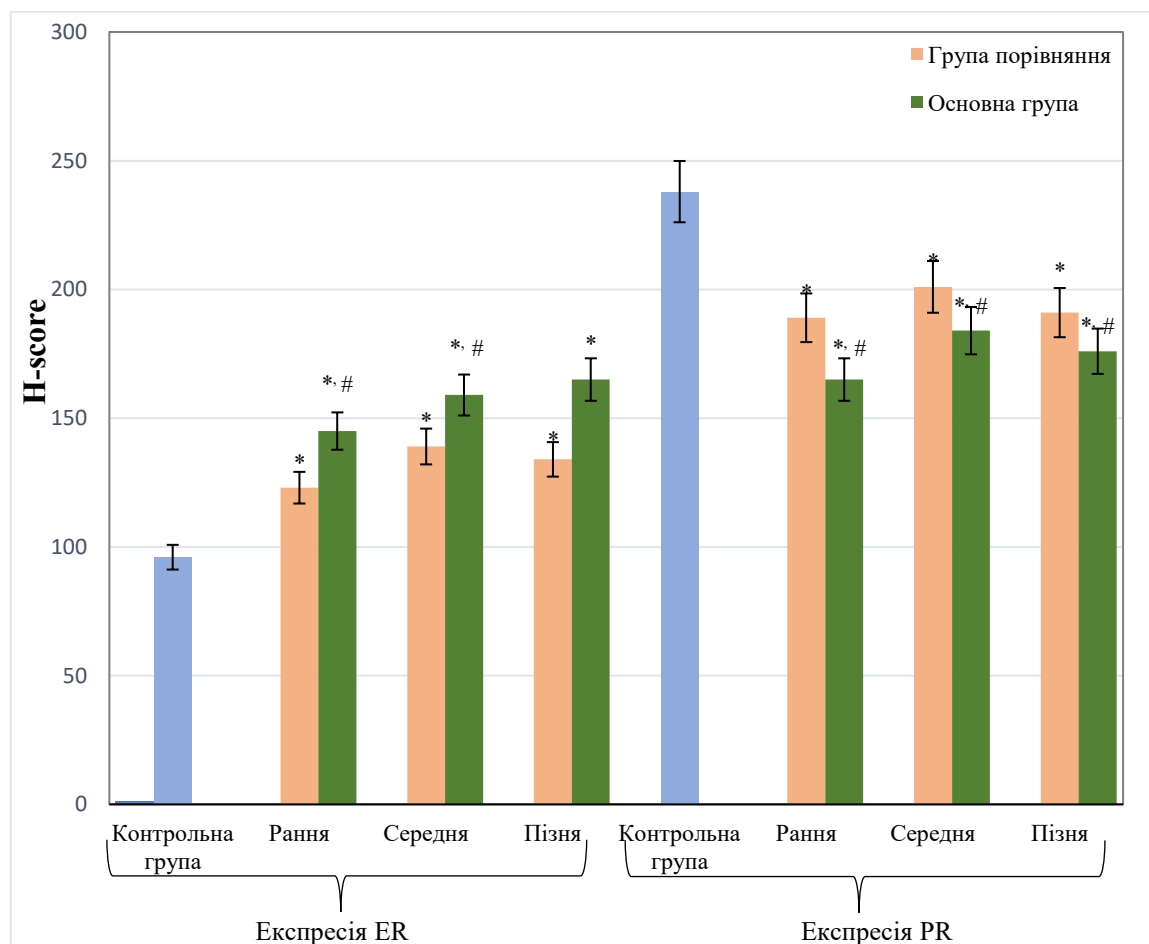


Рисунок 4.13 - Експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів у стромі ендометрія жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії на різних стадіях репродуктивного віку.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Отже, в наших дослідженнях виявлено зв'язок між формою гіперплазії та рецепторним фенотипом ендометрія. Встановлено, що найбільші зміни спостерігаються при атиповій гіперплазії ендометрія, які посилюються під



час розвитку проліферативних процесів в молочних залозах. Виділяють два типи ER – ER- α і ER- β , і 2 ізоформи PR – PR-A та PR-B. ER і PR виявляються як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах ендометрія. ER і PR відносяться до суперродини ядерних рецепторів стероїдних гормонів, вони є ліганд-активованими транскрипційними факторами, що беруть участь у гормон-опосередкованій сигналізації та інгібуванні експресії генів, а також у клітинній проліферації та диференціації в різних органах-мішенях до відповідних гормонів. У відповідь на введення естрогенів та збільшення експресії ER може збільшуватися проліферація клітин ендометрія і молочних залоз, при цьому знижується протидія прогестерону, рівень якого знижений поряд із зниженням експресії PR в клітинах. За даними літератури показано, що варіант гена ER- α призводить до конститутивної активації транскрипції ER- α -залежних генів без гормону і, як наслідок, може призводити до трансформації клітин та пухлинної прогресії.

При дисгормональних порушеннях в організмі жінок, хворих ГПЕ та мастопатією, змінюється і вітамін D-статус пацієнток.

Встановлено, що у всіх пацієнток з ГПЕ знижувався рівень гідроксильованої форми вітаміну D – 25(OH)D. Так, при всіх формах ГПЕ у пацієнтів групи порівняння спостерігалось зниження рівня 25(OH)D у плазмі крові у 2,8 рази – при ГПЕ без атипії, у 3,8 рази – при атипових ГПЕ та у 2,5 рази – при поліпах ендометрія порівняно з показниками здорових жінок ($p < 0,05$) (Рисунок 4.14). Подібна тенденція спостерігалася при поєднаних доброякісних проліферативних захворюваннях жіночої репродуктивної системи – ГПЕ і мастопатії. Так, у пацієнток основної групи спостерігалось зниження рівня 25(OH)D у плазмі крові у 3,5 рази – при ГПЕ без атипії, у 4,5 рази при атипових ГПЕ та у 3 рази – при поліпах ендометрія порівняно з показниками здорових жінок ($p < 0,05$) (Рисунок 4.14). Як видно з результатів при поєднаних проліферативних процесах репродуктивних органів жінок суттєво знижувався рівень вітаміну D. На такому фоні в організмі можуть



додатково посилювати проліферативні процеси, оскільки вітамін D бере участь у регуляції проліферації і диференціації клітин всіх органів і тканин. Тому, при його зниженні не реалізується його антипроліферативна і стимулююча диференціювання клітин активність, що буде посилювати патологічний процес.

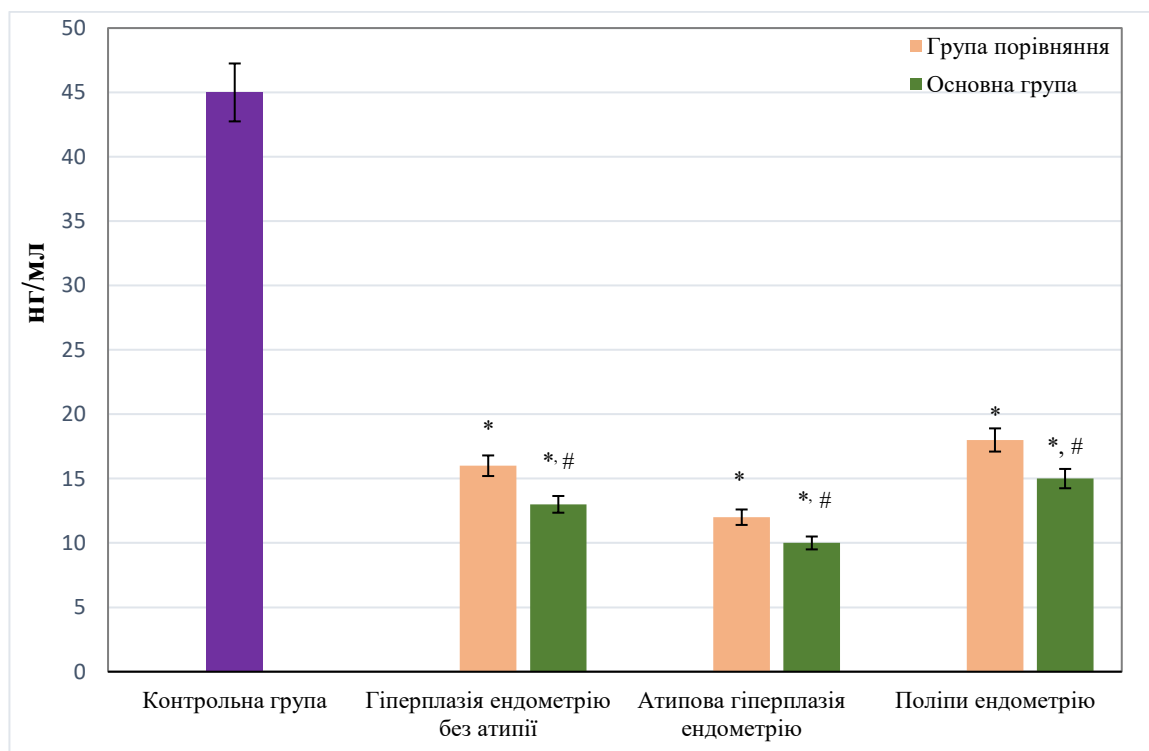


Рисунок 4.14 - Рівень вітаміну D в плазмі крові жінок з різними видами гіперпластичних процесів у ендометрії.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Дослідження рівня вітаміну D в різних вікових групах показало зниження його рівня більшою мірою у пацієток пізнього репродуктивного віку (Рисунок 4.15). Так, в групі порівняння у жінок раннього репродуктивного віку рівень вітаміну D становив $17,9 \pm 1,23$ нг/мл, у жінок



середнього віку – $16,2 \pm 1,43$ нг/мл, а в жінок пізнього репродуктивного віку – $13,1 \pm 0,943$ нг/мл, що статистично достовірно відрізнялося від показників групи здорових жінок ($p < 0,05$) (Рисунок 4.15). Подібна тенденція змін вітаміну D спостерігалася і у жінок основної групи, у якій на ранньому етапі репродуктивного віку рівень вітаміну D становив $16,1 \pm 1,42$ нг/мл, у жінок середнього віку – $13,1 \pm 1,334$ нг/мл, а в жінок пізнього репродуктивного віку – $11,1 \pm 1,073$ нг/мл, що статистично достовірно відрізнялося від показників групи здорових жінок ($p < 0,05$) (Рисунок 4.15).

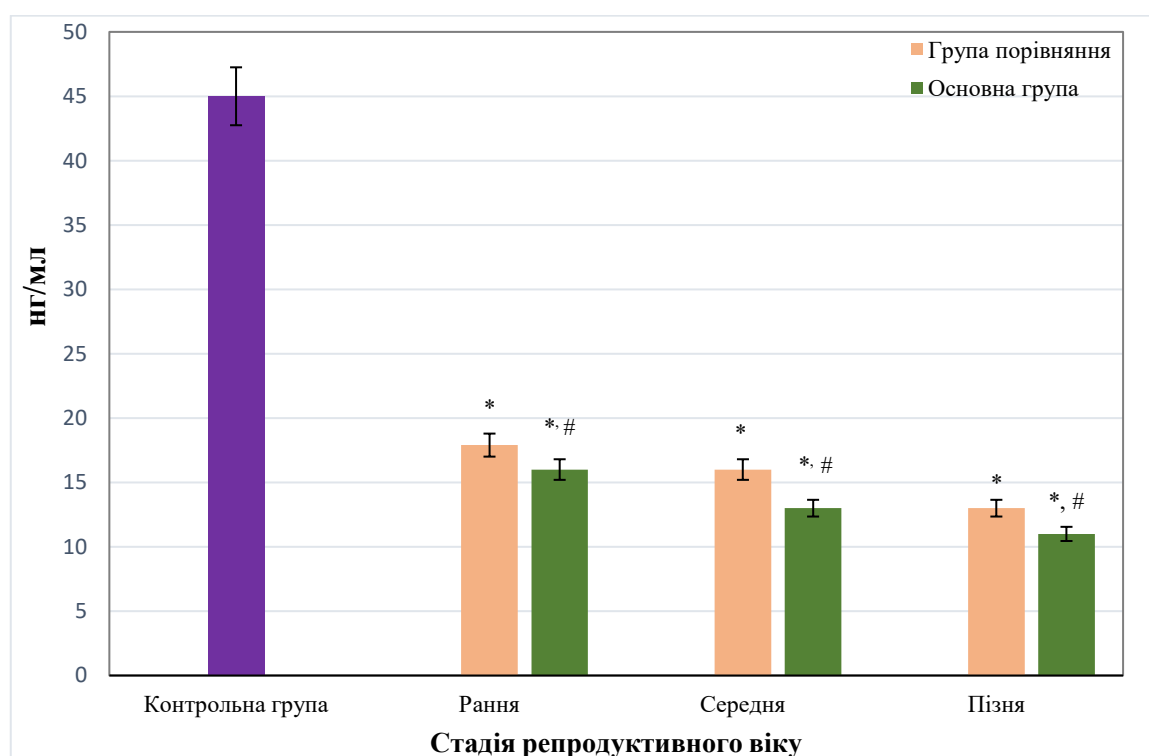


Рисунок 4.15 - Рівень вітаміну D в плазмі крові жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії на різних стадіях репродуктивного віку.

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.



Отже, результати дослідження показали взаємозв'язок дефіциту вітаміну D, субклінічного гіпотиреозу з дисгормональними змінами статевих гормонів за умов ГПЕ, які посилюються при поєднаній патології у вигляді мастопатії. Враховуючи плеiotропні ефекти вітаміну D, можна стверджувати, що нормалізація вітаміну D-статусу може покращити дисгормональні процеси репродуктивних органів.

Таким чином, для жінок з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією виявлена поширеність коморбідної патології, зокрема дисфункції ЩЗ. Це вказує на те, що у жінок з дисгормональною патологією репродуктивної системи значно поширена патологія ЩЗ. Тому, дисфункцію ЩЗ, яка виявляється у жінок з поєднаною дисгормональною патологією репродуктивних органів, можна розглядати як коморбідний стан, що патогенетично пов'язаний з розвитком дисгормональної патології репродуктивної системи. Водночас, на дисгормональний стан у жінок з ГПЕ та мастопатією можуть впливати, виявлені нами знижені рівні вітаміну D.

Результати наших досліджень вказують на те, що для жінок з поєднаною доброякісною дисгормональною патологією репродуктивних органів необхідно розробити та впроваджувати у практику діагностично-лікувальні алгоритми, які б нормалізували дисгормональну патологію репродуктивних органів та покращували найближчі та віддалені наслідки лікування.

Встановлений нами напрямок гормональних змін при різних видах ГПЕ, на різних стадіях репродуктивного віку жінок за умов поєднаної патології доброякісних захворювань молочних залоз дозволить провести вибір патогенетично обґрунтованої терапії цих станів залежно від форми гіперпластичного процесу та наявності доброякісних новоутворень в молочних залозах.



4.2 Стан клітинного і гуморального імунітету в пацієнок з поєднаною патологією. Маркери антиендотоксинової системи

У процесі прогресування патологічних змін ендометрія важливу роль може відігравати порушення функцій імунної системи організму жінки. Імунна система має ключове значення для нормального функціонування репродуктивної системи. Протягом менструального циклу відбуваються природні коливання імунного стану, які є складними, а напрямок цих змін при ГПЕ досі не є повністю з'ясованим. Імунна система підтримує нормальні процеси під час менструації і може сприяти стимуляції ендометрія шляхом збільшення кількості лейкоцитів. Зміни в імунній системі можуть викликати локальні фізіологічні запальні процеси, що ведуть до змін компонентів клітинного та гуморального імунітету як на локальному, так і на системному рівні. У нормі імунна система підтримує мікробіом піхви під час зміни рН під час менструації. Під час овуляції спостерігається інший напрямок імунних змін, що призводять до зниження частоти запальних процесів у репродуктивній системі, зокрема в ендометрії.

Трансформація клітин ендометрія та молочних залоз під впливом порушеної продукції оваріальних стероїдів (естрогенів і прогестерону) не тільки супроводжується змінами в морфологічній структурі клітин цих органів, але й призводить до перерозподілу компонентів клітинної та гуморальної ланок імунного захисту, напрямок змін яких залишається недостатньо вивченим. Деякі дослідження показали наявність тісного взаємозв'язку між репродуктивною та імунною системами, але кількість таких робіт обмежена, а їх результати, наявні в літературі, не завжди однозначні.

Розвиток проліферативних процесів в організмі може супроводжуватися імунопатологічними змінами, які характеризуються зниженням загальної резистентності організму. Внаслідок цього організм



стає більш вразливим до виникнення дифузних гіперпластичних процесів в ендометрії та молочних залозах, що призводить до утворення вогнищевих проліфератів в цих органах. Стан клітинного і гуморального імунітету є одним із основних факторів, що визначають перебіг ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз. Дослідження кількості лейкоцитів, їх різновидів та рівня лімфоцитів може стати важливим діагностичним критерієм для виявлення цих патологій.

Результати проведених досліджень показали, що у пацієток з ГПЕ спостерігався виражений лейкоцитоз, оскільки загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові була в 1,7 рази вищою, ніж у контрольній групі ($p<0,05$). Подібні зміни спостерігалися і у пацієнтів з ГПЕ та супутньою мастопатією, де рівень лейкоцитів у периферичній крові перевищував контрольну групу в 2,2 рази ($p<0,05$).

Таблиця 4.4 - Кількість імунокомпетентних клітин у периферичній крові хворих з гіперплазією ендометрія і мастопатією ($M\pm m$)

Показник	Група порівняння (n=30)	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
Лейкоцити, 10^9 /л	$8,25\pm 0,442^*$	$10,83\pm 0,609^{*,\#}$	$5,01\pm 0,421$
Еозинофіли, %	$1,65\pm 0,091^*$	$2,1\pm 0,234^{*,\#}$	$1,26\pm 0,124$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	$4,85\pm 0,462$	$5,1\pm 0,504$	$4,41\pm 0,524$
Сегментоядерні нейтрофіли, %	$58,4\pm 5,467^*$	$49,5\pm 4,87^{*,\#}$	$73,3\pm 6,04$
Моноцити, %	$9,4\pm 0,799$	$9,9\pm 0,767$	$8,1\pm 0,966$
Лімфоцити, %	$21,6\pm 1,904^*$	$19,3\pm 1,041^{*,\#}$	$24,8\pm 1,208$

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;

Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p<0,05$.



Оскільки різні типи лейкоцитів мають певне співвідношення, яке називають лейкограмою, і найбільше значення для практичних цілей має аналіз лейкоцитарного профілю крові за допомогою визначення гранулоцитів і агранулоцитів у периферичній крові, важливо вивчити зміни окремих видів лейкоцитів. Наші дослідження виявили зсув лейкоцитарної формули вліво, що більш виражено у пацієток з ГПЕ та мастопатією. Лейкоцитарна формула показує, що рівень паличкоядерних нейтрофілів залишався стабільним у всіх досліджуваних групах у порівнянні з контрольною групою, а кількість зрілих (сегментоядерних) нейтрофілів зменшувалася на 1,3 рази в групі порівняння та на 1,5 рази в основній групі порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) (табл. 4.4).

При дослідженні агранулоцитарних клітин крові було встановлено, що у лейкограмі пацієток з ГПЕ спостерігалось зниження рівня лімфоцитів, причому це зниження було більш виражене в групі жінок з доброякісними новоутвореннями молочних залоз ($p < 0,05$) (табл. 4.4). Як видно з табл. 4.4, підвищення рівня лейкоцитів відбулося здебільшого за рахунок збільшення еозинофілів і сегментоядерних нейтрофілів, тоді як рівень лімфоцитів знижувався. Оскільки до складу лімфоцитів входять В-лімфоцити та різні субпопуляції Т-лімфоцитів, доцільно було б визначити їх рівень для більш глибокого аналізу.

Дослідження показників системного клітинного імунітету обстежених жінок здійснювали за визначенням вмісту різних популяцій лімфоцитів у периферичній крові. Результати проведених досліджень показали, що у пацієток з ГПЕ та з ГПЕ і поєднаною патологією молочних залоз показники імунологічного статусу відрізнялися від показників пацієнтів контрольної групи. Під час досліджень виявлено зменшення середніх значень кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$), Т-супресорів ($CD8^+$), Т-хелперів ($CD4^+$) і В-лімфоцитів ($CD19^+$) з одночасним підвищенням НК-клітин ($CD16^+$) в периферичній крові у пацієнтів усіх досліджуваних груп відповідно до контролю (Рисунок 4.16).

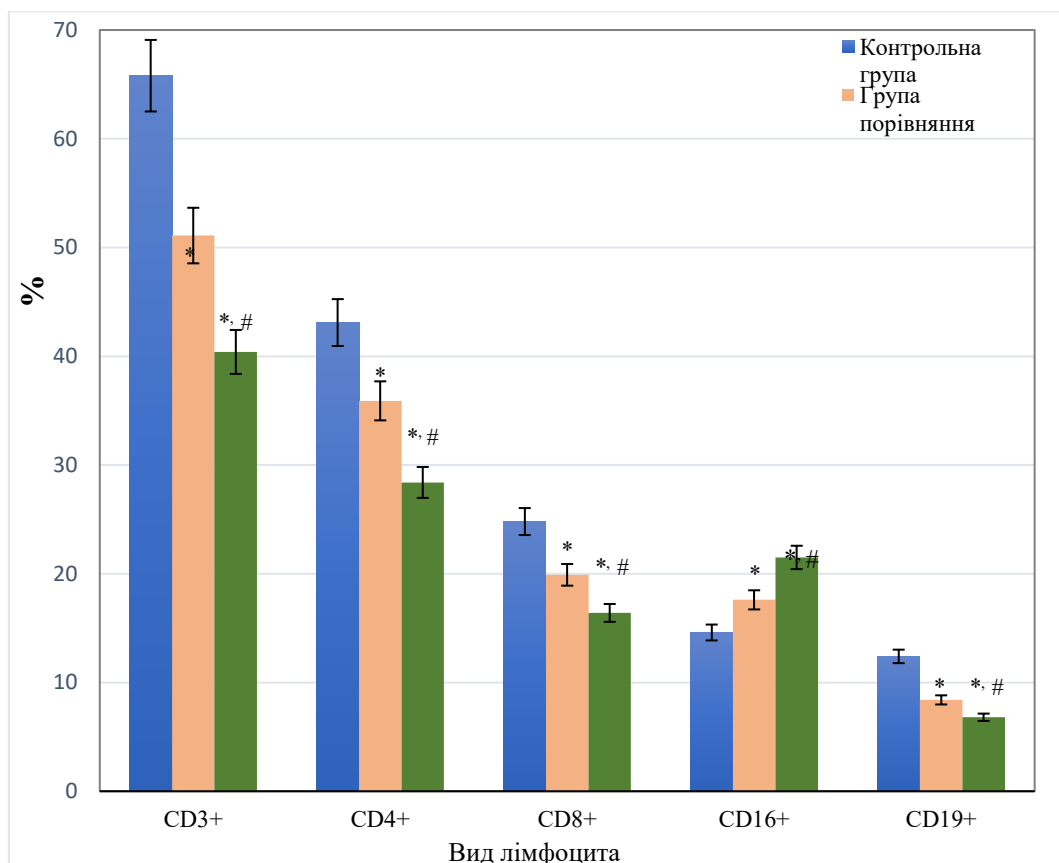


Рисунок 4.16 - Вміст різних популяцій лімфоцитів в периферичній крові жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії.

Слід зауважити, що напрямок цих змін більш виражений у пацієнток з поєднаною патологією. Так, у пацієнток з ГПЕ та мастопатією рівень $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ і $CD19^+$ знижувався у 1,6, 1,5, 1,5 та 1,8 рази порівняно з показниками контролю відповідно. Водночас, значення рівня $CD16^+$ у 1,5 рази перевищувало показник норми (Рисунок 4.16). Результати свідчать про низьку функціональну активність Т-хелперів, а отже і зниження імунної відповіді в цілому, оскільки Т-хелпери активують як Т-кілерні клітини, так і В-лімфоцити.

Варто наголосити, що у пацієнток з різними видами ГПЕ статистично достовірних відмінностей за середніми показниками абсолютних значень Т- і В-лімфоцитів ($CD3^+$ і $CD19^+$), Т-супресорів ($CD8^+$), Т-хелперів ($CD4^+$), а також НК-клітин ($CD16^+$) у периферичній крові не виявлено. Поряд з цим не



встановлено відмінностей і у пацієнток різних вікових груп в межах однієї досліджуваної групи.

Отже, стан Т- і В-ланок імунної системи у жінок із ГПЕ і особливо з супутньою мастопатією характеризується зменшенням кількості Т-клітин і, ймовірно, пригніченням їхньої функціональної активності. При цьому підвищується рівень натуральних кілерів. Вміст Т-ефекторів (CD8⁺-клітин), які виконують функції як супресорів, так і кілерів знижувався, поряд із зниженням рівня Т-хелперів. Саме ці досліджувані клітини здатні пригнічувати активність клітинного і гуморального адаптивного імунітету, при цьому впливаючи на механізми міжсистемної взаємодії. Зниження у плазмі крові пацієнток з ГПЕ цих клітин свідчить про інактивацію імунологічної реактивності організму. Для більш достовірного аналізу Т-клітинної ланки імунітету доречно було б визначити імуnoreгуляторний індекс – співвідношення CD4⁺/CD8⁺.

Результати досліджень показали, що співвідношення CD4⁺/CD8⁺ при ГПЕ підвищувалося як при супутній патології, так і без неї порівняно з показником контрольної групи (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 - Співвідношення CD4/CD8 та індекси антиоксидантної системи в організмі хворих з гіперплазією ендометрія і мастопатією (M±m)

Показник	Група порівняння (n=30)	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
CD4/CD8	1,3±0,142*	1,0±0,609*,#	1,7±0,421
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	1,54±0,191*	1,9±0,134*,#	1,36±0,194
Індекс алергізації	0,85±0,062*	0,67±0,054*,#	0,41±0,024

Примітка 1. * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи;



Примітка 2. # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Зниження співвідношення $CD4^+$ до $CD8^+$ клітин свідчить про порушення балансу між Т-хелперами і цитотоксичними Т-лімфоцитами. Зменшення кількості Т-хелперів супроводжуватиметься неефективністю клітинної та гуморальної ланок імунної відповіді при ГПЕ на фоні дисгормональних змін в організмі. Окрім того, зменшення кількості Т-хелперів негативно впливає на активацію та дозрівання В-лімфоцитів, які забезпечують синтез антитіл в організмі.

Зниження імунорегуляторного індексу свідчить про імунні порушення II ступеня, що відображає порушення механізмів автономної імюнокорекції. Це може призводити до змін у функціонуванні ендотоксин-антиендотоксинової системи. Наші дослідження виявили зростання рівня інтоксикації в організмі жінок із ГПЕ та жінок із поєднаною патологією ГПЕ й мастопатії, що підтверджується підвищенням лейкоцитарного індексу інтоксикації та індексу алергізації порівняно з контрольною групою (табл. 4.5).

Отримані результати свідчать, що зниження реактивності клітинної ланки системного імунітету спричиняє інтоксикацію організму, ймовірно, через порушення метаболізму трансформованих клітин ендометрія та молочних залоз. Цей фактор необхідно враховувати при виборі тактики лікування жінок із досліджуваними патологіями. На наступному етапі нами досліджено циркулюючі в крові антитіла, які відіграють у організмі важливу роль у попередженні формування новоутворень та їх можна вважати посередниками міжсистемних взаємодій. Тому, при аналізі системного імунітету нами визначено рівень імуноглобулінів у плазмі крові.

Визначення гуморальної ланки системного імунітету дозволило виявити статистично значиме збільшення вмісту імуноглобулінів класу G (Ig



G) в групах хворих з ГПЕ та при поєднанні ГПЕ і мастопатії у порівнянні з показниками здорових жінок. Встановлено, що при ГПЕ вміст Ig G у 1,3 рази, а при ГПЕ і мастопатії у 1,5 рази перевищував показник контролю ($p < 0,05$) (Рисунок 4.17).

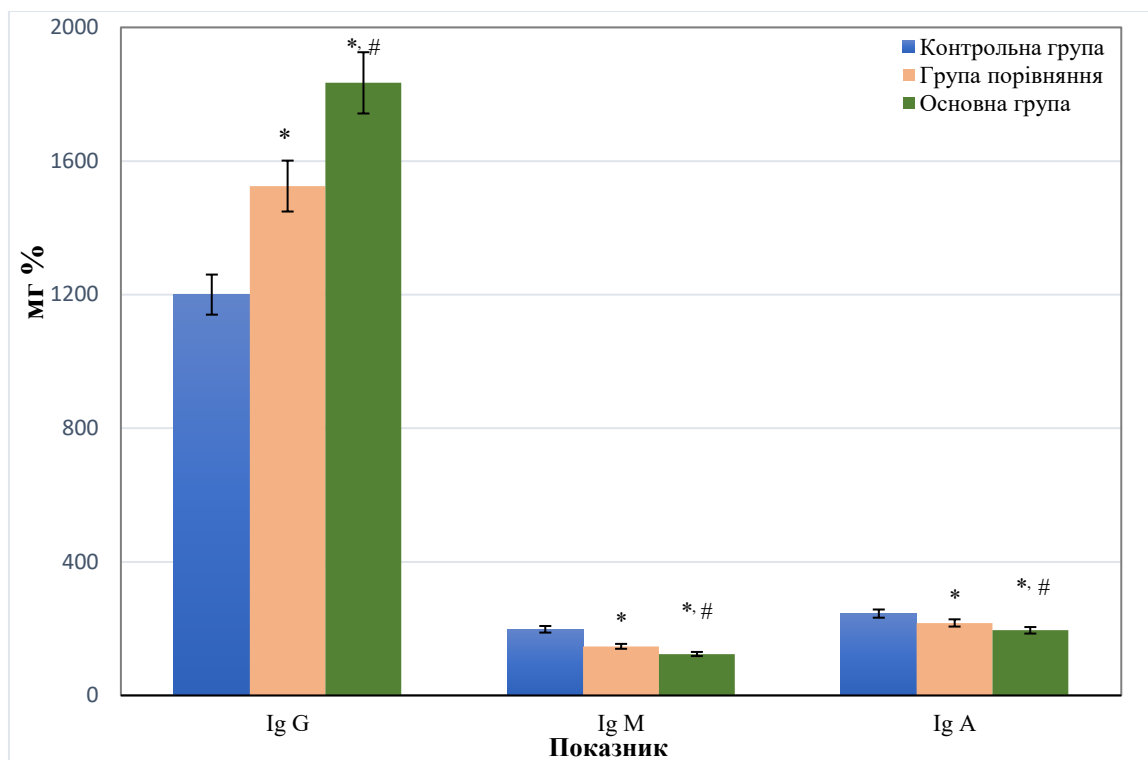


Рисунок 4.17 - Вміст імуноглобулінів в плазмі крові жінок з гіперпластичними процесами в ендометрії.

Менш виражені зміни спостерігалися у середніх значення рівнів IgM і IgA між досліджуваними групами та групою контролю (Рисунок 4.17), що, очевидно, вказує на нижчу роль цих маркерів імунного статусу в патогенетичних змінах, які відбуваються в організмі жінок при розвитку проліферативних процесів у репродуктивних органах.

Таким чином, дослідження імунних показників на системному рівні дозволило виявити тенденцію до зменшення відносного вмісту Т-лімфоцитів, зниження кількості Т-хелперів, Т-супресорів і В-лімфоцитів, а також підвищення вмісту НК-клітин та імуноглобулінів класу G у хворих з ГПЕ і,



особливо, при наявності у них доброякісних новоутворень молочних залоз [218].

Отже, ступінь вираження проліферації клітин ендометрія та молочних залоз тісно пов'язаний з показниками імунітету: чим більше виражена дисфункція імунної системи, тим сильніше проявляються проліферативні процеси в цих органах.

Стан місцевого імунітету оцінювали за вмістом основних популяцій імунокомпетентних клітин й імуноглобулінів у ендометрії матки.

З результатів, які представлені у таблиці 4.6 випливає, що найсуттєвіші зміни в ендометрії хворих із ГПЕ спостерігалися у пацієнтів з атиповою гіперплазією ендометрія, у яких кількість лейкоцитів становила $(1,86 \pm 0,149) \times 10^6$ /г, що у 1,5 рази перевищувало показник здорових жінок $(1,22 \pm 0,121) \times 10^6$ /г ($p < 0,05$) (табл. 4.6). У групі жінок з поєднано патологією ГПЕ та мастопатією цей показник становив $(2,5 \pm 0,219) \times 10^6$ /г, що у 2,1 рази перевищувало показник здорових жінок ($p < 0,05$) (табл. 4.6). Водночас, у досліджуваних групах хворих спостерігалось порушення імунорегуляторних клітин. Так, середній рівень CD^4 -лімфоцитів (Т-хелперів) був достовірно нижчий контролю і склав $(31,5 \pm 3,19)$ % – при ГПЕ без атипії, $(24,3 \pm 1,942)$ % – при атиповій гіперплазії ендометрія проти $(41,8 \pm 3,194)$ % – у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 4.6). При поліпах ендометрія статистично достовірної різниці не було. Суттєвіше зниження Т-хелперів у ендометрії було при супутніх проліферативних процесах у молочних залозах, у таких пацієнтів рівень Т-хелперів склав $(26,6 \pm 2,12)$ % – при ГПЕ без атипії, $(19,36 \pm 1,671)$ % – при атиповій гіперплазії ендометрія порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 4.6). Водночас, у хворих жінок спостерігалось підвищення рівня CD^{8+} -клітин з максимальним показником $(28,53 \pm 1,092)$ % при атиповій гіперплазії ендометрія в групі порівняння та $(45,09 \pm 3,998)$ % при атиповій гіперплазії ендометрія в основній



групі, що статистично достовірно відрізнялося від показника контролю ($17,4 \pm 1,421$)% ($p < 0,05$) (табл. 4.6).

Отже, зниження рівня Т-хелперів та підвищення рівня Т-кілерів у ендометрії посилюються у пацієток з поєднаними патологіями ГПЕ та мастоматією, що очевидно відбувається у відповідь на дисгормональні зміни в цих жінок, що вказує на порушення Т-клітинної ланки в ендометрії. Додатково про порушення Т-клітинної ланки імунітету в пацієток з ГПЕ свідчило статистично достовірне зниження співвідношення імунорегуляторного індексу CD^4/CD^8 , який у пацієток з комбінованою патологією знижувався до рівня ($0,8 \pm 0,069$)% – при ГПЕ без атипії, ($0,42 \pm 0,034$)% – при атипових ГПЕ, що статистично достовірно відрізнялося як від показників контролю, так і від показників групи порівняння ($p < 0,05$) (табл. 4.6). Водночас, імунорегуляторний індекс CD^4/CD^8 не відрізнявся від показників контролю при розвитку поліпів в ендометрії (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 - Кількість лейкоцитів і лімфоцитів в тканині ендометрія хворих з гіперплазією ендометрія і мастопатією ($M \pm m$)

Показник	Гіперплазія ендометрія без атипії	Атипова гіперплазія ендометрія	Поліпи ендометрія	Контрольна група (n=30)
	Група порівняння (n=30)			
Кількість лейкоцитів, 10 ⁶ /Г	1,74±0,162 [*]	1,86±0,149 [*]	1,34±0,19 [*]	1,22±0,121
Лімфоцити, %	74,3±4,142 [*]	83,3±6,149 [*]	69,5±4,998 [*]	64,9±0,541
Т-хелпери (CD ⁴⁺), %	31,5±3,19 [*]	24,3±1,942 [*]	40,3±3,142	41,8±3,194
Т-супресори (CD ⁸⁺), %	24,3±1,144 [*]	28,53±1,092 [*]	19,7±1,124	17,4±1,421
CD ⁴ /CD ⁸	1,1±0,121 [*]	1,0±0,111 [*]	2,1±0,242	2,4±0,981
В-лімфоцити (CD ¹⁹⁺), %	8,85±0,812 [*]	6,2±0,642 [*]	9,3±0,847 [*]	11,7±1,024

Продовження таблиці 4.6



1	2	3	4	5
НК-клітини (CD ¹⁶⁺), %	14,3±1,142 [*]	19,8±1,87 [*]	11,4±1,146 [*]	8,04±0,821
Показник	Основна група (n=30)			Контрольна група (n=30)
Кількість лейкоцитів, 10 ⁶ /г	2,1±0,209 ^{*,#}	2,5±0,219 ^{*,#}	1,47±0,12 ^{*,#}	1,22±0,121
Лімфоцити, %	95,1±6,09 ^{*,#}	101,0±9,69 ^{*,#}	74,8±7,112 ^{*,#}	64,9±0,541
Т-хелпери (CD4 ⁺), %	26,6±2,12 ^{*,#}	19,36±1,671 ^{*,#}	36,2±2,899	41,8±0,194
Т-супресори (CD8 ⁺), %	31,0±2,676 ^{*,#}	45,09±3,998 ^{*,#}	21,8±1,967	17,4±1,421
CD4/CD8	0,8±0,069 ^{*,#}	0,42±0,034 ^{*,#}	1,7±1,139	2,4±0,981
В-лімфоцити (CD1 ⁹⁺), %	6,1±0,676 ^{*,#}	3,5±0,449 ^{*,#}	8,8±0,776 ^{*,#}	11,7±1,024
НК-клітини (CD ¹⁶⁺), %	18,0±1,34 ^{*,#}	26,4±1,967 ^{*,#}	13,6±1,559 ^{*,#}	8,04±0,821

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Однією із причин змін в Т-лімфоцитарній ланці імунного захисту в ендометрії жінок з ГПЕ може бути порушення нормальної мікрофлори, зокрема зниження концентрації лактобацил, які індукуючи гіперчутливість, можуть впливати на резистентність до інфекції та імунну систему. Наслідками змін у Т-клітинній ланці імунітету в ендометрії може бути синтез локальних прозапальних цитокінів – IL-1, IL-6, TNF α . Окрім того, експресію прозапальних цитокінів в ендометріальній тканині здатні модулювати статеві гормони. Враховуючи схожість дії цитокінів та факторів гормональної регуляції, деякі автори розглядають їх як своєрідну «мікроендокринну систему».

Вивчення В-клітинної ланки місцевого імунітету в жінок з ГПЕ виявило зниження рівня В-лімфоцитів, яке у пацієнтів з ГПЕ було на рівні



($8,85 \pm 0,812$)% – при ГПЕ з атипією, ($6,2 \pm 0,642$)% – при атипових ГПЕ та ($9,3 \pm 0,847$)% – при поліпах в ендометрії, що статистично достовірно відрізнялося від показників контролю ($p < 0,05$) (табл. 4.6). Поряд з цим в основній групі показники були на рівні: ($6,1 \pm 0,676$)% – при ГПЕ з атипією, ($3,5 \pm 0,449$)% – при атипових ГПЕ та ($8,8 \pm 0,776$)% – при поліпах в ендометрії, що також було нижче показників контролю ($p < 0,05$) (табл. 4.6).

Порушення функції місцевого імунітету в ендометрії знайшло своє відображення у змінах показників кількості НК-клітин, які виконують функції протипухлинних і противірусних ефекторів до регуляторної ролі в модуляції інших імунних клітин і стимулюванні росту тканин.

Результати проведених досліджень показали, що як у групі порівняння, так і в основній групі спостерігалось підвищення кількості натуральних кілерів (НК-клітин) в ендометрії. Максимальні значення цього показника зафіксовано у жінок з атиповою гіперплазією ендометрія, що статистично достовірно відрізнялося від контрольних значень ($p < 0,05$) (табл. 4.6). Найбільш виражене зростання рівня НК-клітин відзначалося у пацієнток із поєднаною патологією – ГПЕ та мастопатією.

Вплив НК-клітин на ендометрій має двофакторний характер, оскільки вони експресують як активуючі, так і інгібуючі рецептори, що беруть участь у регуляції їхніх ефекторних функцій. З одного боку, НК-клітини здатні здійснювати лізис клітин-мішеней, індукуючи апоптоз через вивільнення гранзимів і перфоринів. З іншого боку, вони виконують регуляторну функцію, секретиючи низку цитокінів, які модулюють адаптивну імунну відповідь.

Окрім клітинної ланки імунітету в ендометрії може активуватися або інгібуватися гуморальна імунна системи, яка включає синтез антитіл, активність яких відповідає середовищам місцевих ділянок, у яких вони переважно експресуються. «Захист першої лінії» в ендометрії формує IgA, який діє шляхом блокування входження патогену в епітелій ендометрія.



В ендометрії IgA може знаходитися у вигляді димерного комплексу sIgA, що синтезується плазматичними клітинами та утворюється шляхом з'єднання секреторного компонента SC з молекулою IgA у процесі її транспортування від базальної до апікальної поверхні епітеліоцита. Це забезпечує стійкість sIgA до протеолізу.

Результати дослідження фактора гуморальної ланки місцевого імунітету в ендометрії показали зниження у 1,4 рази рівня IgA у жінок групи порівняння з ГПЕ без атипії, у 1,7 рази – при атиповій гіперплазії ендометрія та у 1,2 рази при поліпах ендометрія порівняно з показниками контролю ($p < 0,05$) (Рисунок 4.18). Більш виражене зниження рівня IgA спостерігалось у жінок основної групи, у яких ГПЕ розвивалося на тлі мастопатії. У пацієток цієї групи рівень IgA знижувався у 1,6 рази при ГПЕ без атипії, у 2 рази – при атиповій гіперплазії ендометрія та у 1,5 рази при поліпах ендометрія порівняно з показниками контролю ($p < 0,05$) (Рисунок 4.18).

Встановлені зміни вказують на вагоме зниження місцевого імунітету та прогнозовано тяжчий перебіг захворювання. Зниження інтенсивності продукції досліджуваного імуноглобуліну може сприяти розвитку бактеріальної інфекції, який відзначаються не лише особливостями мікробіоценозу слизових оболонок ендометрія, але й наявністю IgA. За цих умов може відбуватися процес адгезії бактерій на епітеліальних клітинах і розвиток інфекційно-запального процесу.

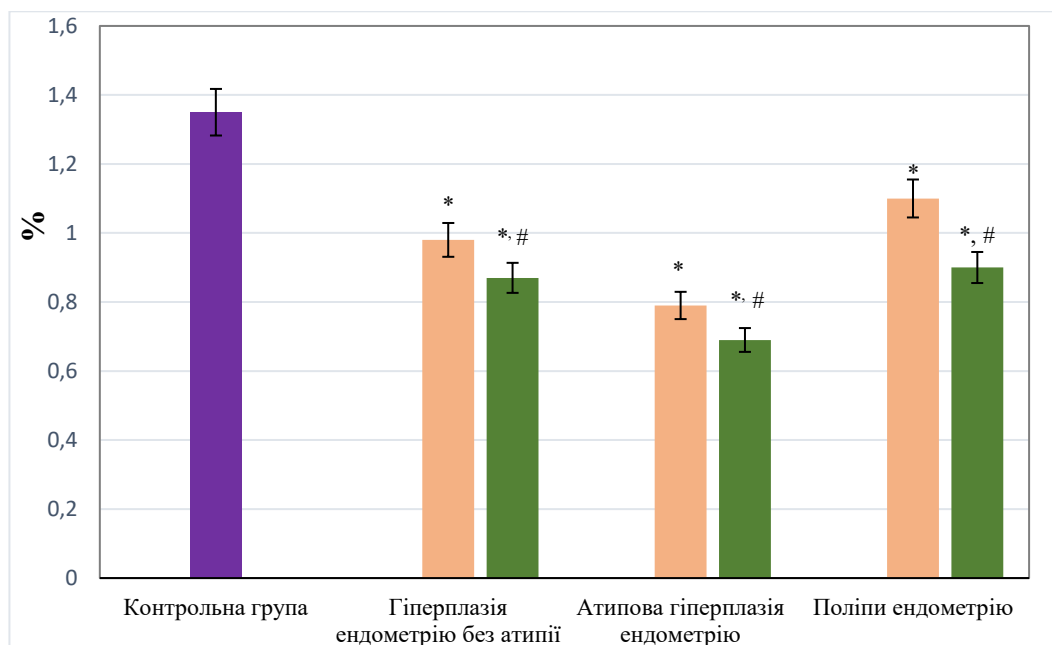


Рисунок 4.18 – Рівень імуноглобуліну А в ендометрії жінок з різними видами гіперпластичних процесів у ендометрії.

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, $p < 0,05$.

Отже, основна функція IgA – пряма взаємодія зі збудниками інфекційного генезу, блокування їхньої адгезії на епітеліальні клітини слизової оболонки ендометрія та антибактеріальна функція.

Іншим імуноглобуліном, який забезпечує захист від мікроорганізмів і токсинів у ендометрії, є IgG. Клітини, що синтезують IgG, знаходяться у стромі ендометрія, накопичуються вздовж базальної мембрани та між клітинами циліндричного епітелію. Результати проведених досліджень не показали змін рівня IgG в ендометрії жінок усіх досліджуваних груп.

Отже, результати проведених дослідження вказують на те, що абсолютний та відносний вміст імунокомпетентних клітин периферичної крові та антитіл не завжди відображає змін, що є в локальній ланці імунітету в хворих на ГПЕ. Згідно з отриманими даними, однотипні зміни локального імунітету слизової оболонки матки (виражена лейкоцитарна інфільтрація



ендометрія, збільшення Т-кілерів, зниження рівня Т-хелперів) наявні як при атиповій гіперплазії ендометрія, так і при ГПЕ без атипії, проте в першому випадку ці зміни виявлені більшою мірою. Поєднання проліферативних процесів в репродуктивних органах сприяє важчому перебігу захворювання.

Отримані результати свідчать про те, що зміни у клітинній та гуморальній ланці імунітету, зокрема в місцевому імунітеті, відіграють провідну роль у патогенезі поєднаної патології ГПЕ з доброякісними захворюваннями молочних залоз. Можна стверджувати, що феномен метаболічної імунодепресії виникає через несприятливий вплив на лімфоцити гіперестрогенемії, гіперпролактинемії та гіпопрогестеронемії. Відзначено зниження стимулюючої дії на імунну систему з боку гормонів ЩЗ. Таким чином, це дає змогу по-новому оцінити принципи профілактики даного захворювання.

Отже, у порушенні репродуктивної функції задіяний імунологічний гомеостаз, що характеризується порушеннями як специфічного, так і неспецифічного імунітету на системному, і місцевому рівнях. Такі зміни більш виражені в жінок з ГПЕ і доброякісними захворюваннями молочних залоз. Тому, необхідною умовою реалізації репродуктивної функції є корекція виявлених змін шляхом оптимізації лікувально-профілактичного комплексу. Це необхідно враховувати в програмах допоміжних репродуктивних технологій та методів лікування, особливо, якщо за мету ставиться збереження фертильності у жінок.

Резюме

Дослідження гормональних, біохімічних та імунологічних особливостей у жінок із гіперплазією ендометрія (ГПЕ) та доброякісними захворюваннями молочних залоз свідчать про тісний взаємозв'язок між цими патологіями. Гормональний дисбаланс, зокрема гіперестрогенія та дефіцит



прогестерону, відіграє ключову роль у розвитку проліферативних процесів як в ендометрії, так і в молочних залозах.

Аналіз рівня естрогенів та прогестерону у пацієнок із ГПЕ показав суттєве підвищення естрадіолу та зниження прогестерону, що було особливо вираженим при атиповій гіперплазії. Співвідношення прогестерон/естрадіол виявилось значно нижчим порівняно з контрольною групою, що підтверджує перевагу проліферативних процесів над антипроліферативними механізмами.

Дослідження рівнів фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормонів (ЛГ) показали їх підвищення у жінок із ГПЕ, що свідчить про зміни у функціонуванні гіпофізарно-яєчникової системи. Особливо значні порушення відзначено у жінок з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією, що вказує на спільні механізми розвитку цих захворювань.

Рівень пролактину у жінок із ГПЕ та мастопатією був значно вищим, ніж у контрольній групі, що може вказувати на гіперпролактинемію як фактор, що впливає на розвиток проліферативних змін у молочних залозах.

Також встановлено взаємозв'язок між функцією щитоподібної залози та розвитком ГПЕ. У пацієнок з ГПЕ та мастопатією було зафіксовано підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і зниження рівнів тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3), що свідчить про субклінічний гіпотиреоз, який може сприяти розвитку гормонального дисбалансу.

Дослідження рівнів вітаміну D показало його значне зниження у жінок із ГПЕ, особливо при поєднанні з мастопатією, що може впливати на регуляцію проліферативних процесів та імунний статус організму.

Таким чином, результати дослідження підтверджують, що ГПЕ та доброякісні захворювання молочних залоз розвиваються на фоні гормонального дисбалансу, порушень функції щитоподібної залози та дефіциту вітаміну D. Виявлені особливості патогенезу цих захворювань



571821163498683

можуть бути використані для розробки нових підходів до діагностики, профілактики та лікування пацієнток із поєднаною патологією.



РОЗДІЛ 5

ПРОГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ТА ВІДДАЛЕННІ НАСЛІДКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ ТА МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Гіперплазія ендометрія характеризується спектром змін в ендометріальній тканині, починаючи від легкої форми, які поглиблюються по мірі прогресування ГПЕ, що чітко виражено в пізній період проліферативної фази менструального циклу. ГПЕ призводять до нерегулярних, гіперхроматичних уражень з ризиком розвитку ендометріоїдної аденокарциноми. Як правило, ГПЕ викликаються безперервним впливом естрогену без протидії прогестерону, синдрому полікістозних яєчників, дії тамоксифену або під час зміни гормональної терапії. Оскільки гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) мають тенденцію до прогресування та можуть трансформуватися в карциному ендометрія, розробка нових терапевтичних підходів є вкрай важливою. Впровадження ефективних схем лікування сприяє реверсії гіперплазії до нормального стану ендометрія, що має значний клінічний ефект. Консервативна терапія відіграє ключову роль у запобіганні розвитку аденокарциноми.

На сьогодні основними методами лікування ГПЕ є застосування циклічних прогестинів для неатипової гіперплазії та гістеректомія у випадках атипової форми. Однак стандартизовані підходи до гормональної терапії ГПЕ досі не встановлені, що ускладнює вибір оптимальної стратегії лікування, особливо у жінок із поєднаною патологією гіперплазії ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. Іншою проблемою залишається застосування терапевтичних варіантів для пацієнтів з ГПЕ репродуктивного віку, які бажають зберегти фертильність, що є складним і вимагає нехірургічного лікування. Тому, наші дослідження зосередилися на оцінці застосування нової стратегії лікування ГПЕ у пацієнтів з поєднаною



мастопатією та без неї, які можуть бути одночасно націлені на шляхи в патогенезі естрадіол-індукованої ГПЕ та трансформаційних процесів у молочних залозах. Нашими дослідженнями передбачено застосування нових терапевтичних засобів, які точно націлені на інгібування рецепторів естрогену, рецепторів фактора росту та шляхів передачі сигналу, що може бути оптимальним підходом до лікування ГПЕ.

Сьогодні не існує єдиної думки щодо терапевтичного підходу до корекції ГПЕ, особливо при його поєднанні з доброякісними новоутвореннями молочних залоз. Нами запропоновані різні схеми лікування як ізольованої форми ГПЕ без атипії та з атипією, так і при ГПЕ з новоутвореннями молочних залоз.

Для лікування гіперплазії ендометрія без атипії використовували медроксипрогестерон – синтетичний препарат стероїдної природи, який відноситься до гестагенів. Для лікування атипової гіперплазії ендометрія використовували медроксипрогестерон у комбінації з аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону – комерційним препаратом Дифереліном.

Результати проведених досліджень показали, що після шестимісячного застосування зазначених схем лікування у плазмі крові спостерігалися все ще підвищені рівні естрадіолу (Рисунок 5.1) проте рівень прогестерону наближався до показників контрольної групи пацієнток (Рисунок 5.2).



571821163498683

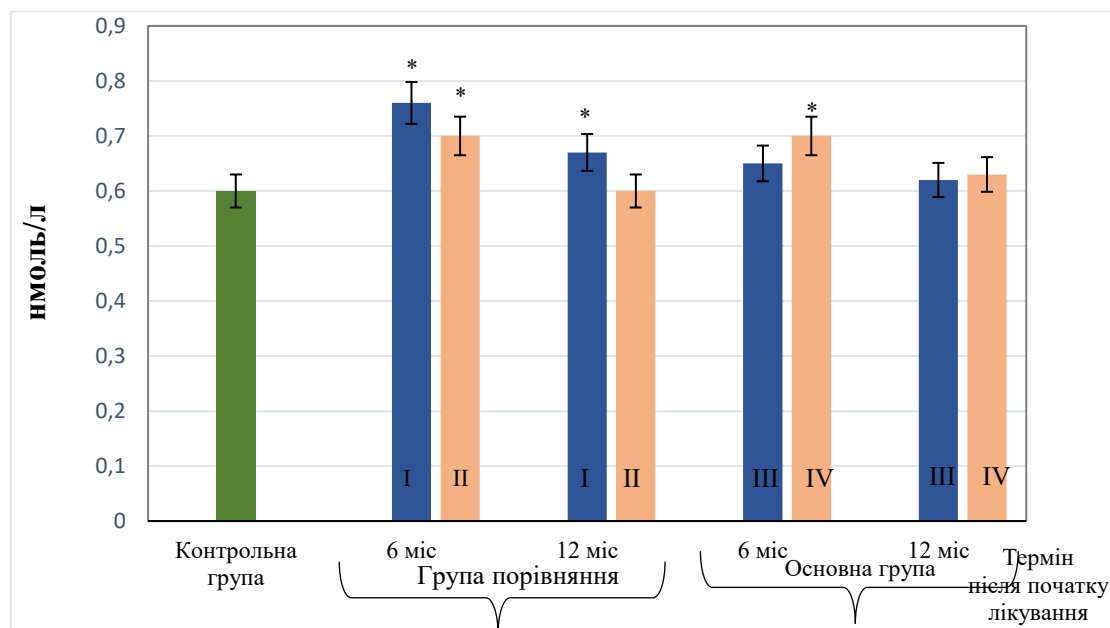


Рисунок 5.1 - Рівень естрадіолу в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрія після застосування різних схем лікування.

Примітка. * (тут і надалі) - I – пацієнти з ГПЕ без атипії, яких лікували медроксипрогестероном; II – пацієнти з атиповими ГПЕ, яких лікували медроксипрогестероном і аналогом гонадотропін-релізінг-гормону; III – пацієнти з ГПЕ і мастопатією, яких лікували Даназолом; IV – пацієнти з ГПЕ і мастопатією, яких лікували медроксипрогестероном і Каберголіном;

* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи, $p < 0,05$

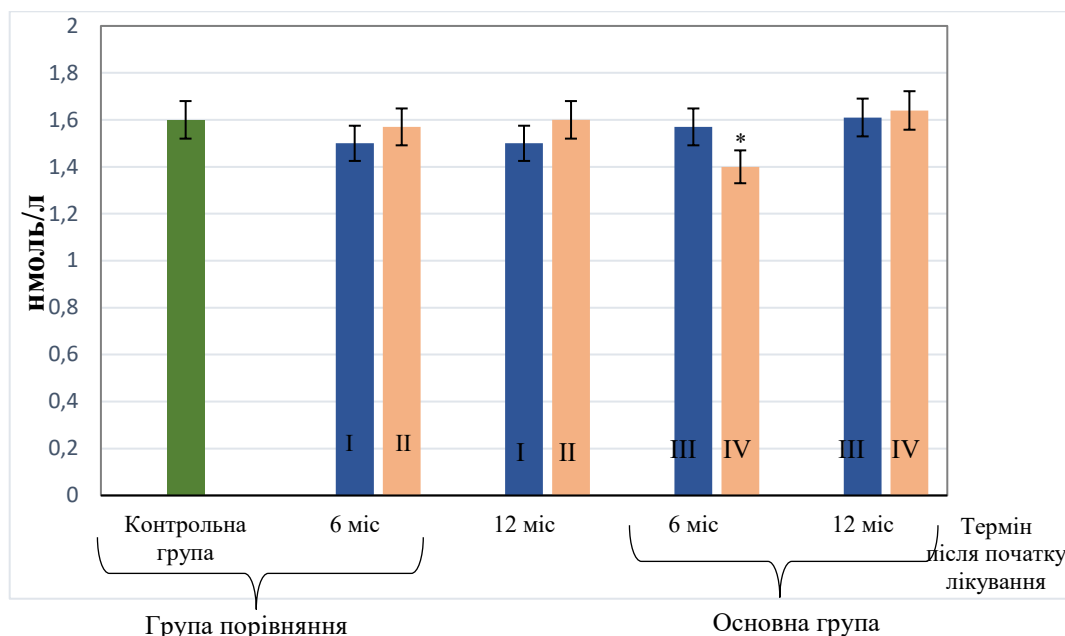


Рисунок 5.2 - Рівень прогестерону в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрія після застосування різних схем лікування.

На 12-й місяць після початку лікування рівень прогестерону залишався на рівні контролю в обох групах пацієнток з ГПЕ, які відрізнялися за схемами лікування (Рисунок 5.2). Однак, у пацієнток групи порівняння, яких лікували тільки медроксипрогестероном рівень естрогену був вище контрольного показника, тоді як комплексне введення медроксипрогестерону та аналога гонадотропін-рилізінг-гормону призводило до нормалізації рівня естрогену в крові (Рисунок 5.1). Медроксипрогестерон сприяє інгібуванню секреції гонадотропінів гіпофізом, що сприятиме пригніченню вироблення естрадіолу, проте такий ефект, імовірно, спостерігається при довготривалому застосуванні цього препарату. Введення аналога гонадотропін-рилізінг-гормону поряд з медроксипрогестероном, очевидно, проявляє синергетичну дію на останній, тому відбувається нормалізація рівня жіночих гормонів швидше.

Пацієнтів основної групи також поділили на дві експериментальні підгрупи. Для лікування пацієнток першої підгрупи застосовували



комерційний препарат Даназол, пацієток другої підгрупи лікували медроксипрогестероном.

Аналіз результатів дослідження рівня статевих жіночих гормонів показав, що ефективнішою схемою лікування була та, яка передбачала застосування Даназолу. У цієї групи пацієток вже після шестимісячного застосування препарату нормалізувалися показники рівня естрадіолу (Рисунок 5.1) та прогестерону (Рисунок 5.2) у плазмі крові. Застосування медроксипрогестерону показало, що після шестимісячного застосування цього препарату рівень естрадіолу був вище, а рівень прогестерону був нижче показників здорових жінок (Рисунок 5.1, Рисунок 5.2).

Нормалізація досліджуваних гормонів спостерігалася на 12-й місяць після початку лікування при обох схемах лікування (Рисунок 5.1, Рисунок 5.2).

Оскільки досліджувані препарати, що застосовуються у запропонованих схемах лікування, можуть безпосередньо або опосередковано впливати на секрецію гонадотропних гормонів, на наступному етапі було визначено рівень ФСГ та ЛГ у плазмі крові.

Результати досліджень показали, що в групі порівняння жодна зі схем лікування не сприяла нормалізації рівнів ФСГ і ЛГ після шестимісячного застосування (Рисунок 5.3, Рисунок 5.4). Однак через 12 місяців після початку терапії медроксипрогестероном ці показники наближалися до значень контрольної групи (Рисунок 5.1, Рисунок 5.2).

Динаміка змін рівнів гонадотропних гормонів під впливом медроксипрогестерону та аналога гонадотропін-рилізинг-гормону узгоджується з літературними даними. Зокрема, відомо, що на початкових етапах застосування аналогів гонадотропін-рилізинг-гормону можливе тимчасове підвищення рівнів ФСГ і ЛГ. Однак при продовженні терапії їх концентрації поступово знижуються до рівнів, що пригнічують секрецію стероїдних гормонів. Це підтверджує доцільність комплексного застосування



571821163498683

даних препаратів протягом шести місяців і більше для досягнення терапевтичного ефекту.

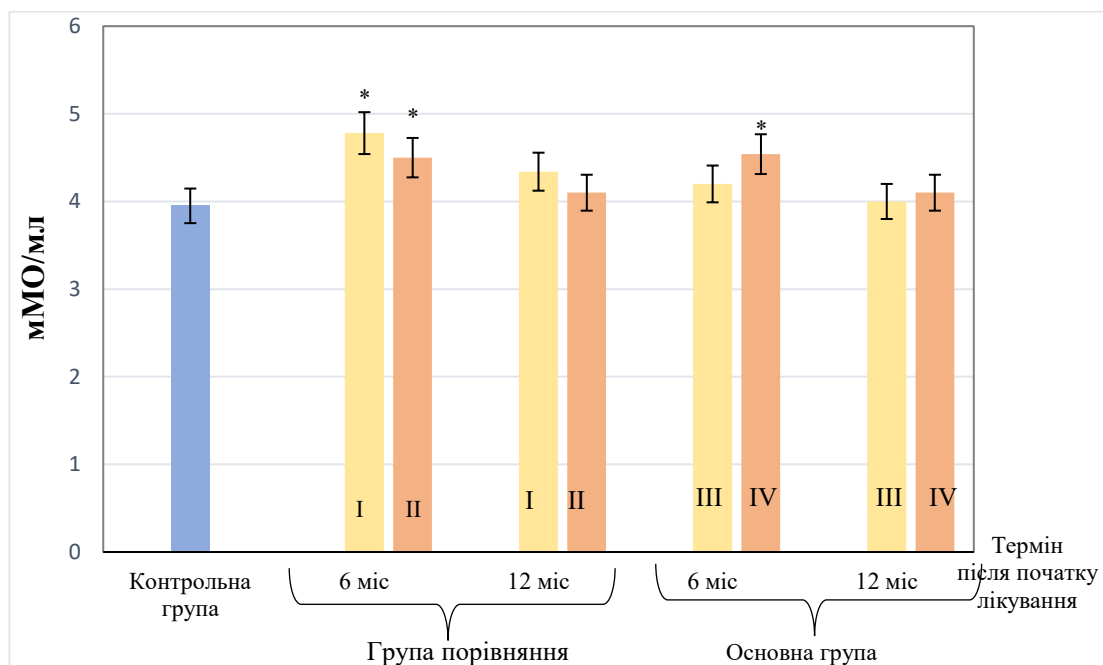


Рисунок 5.3 - Рівень фолікулостимулюючого гормону в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрія після застосування різних схем лікування.



5718211634986683

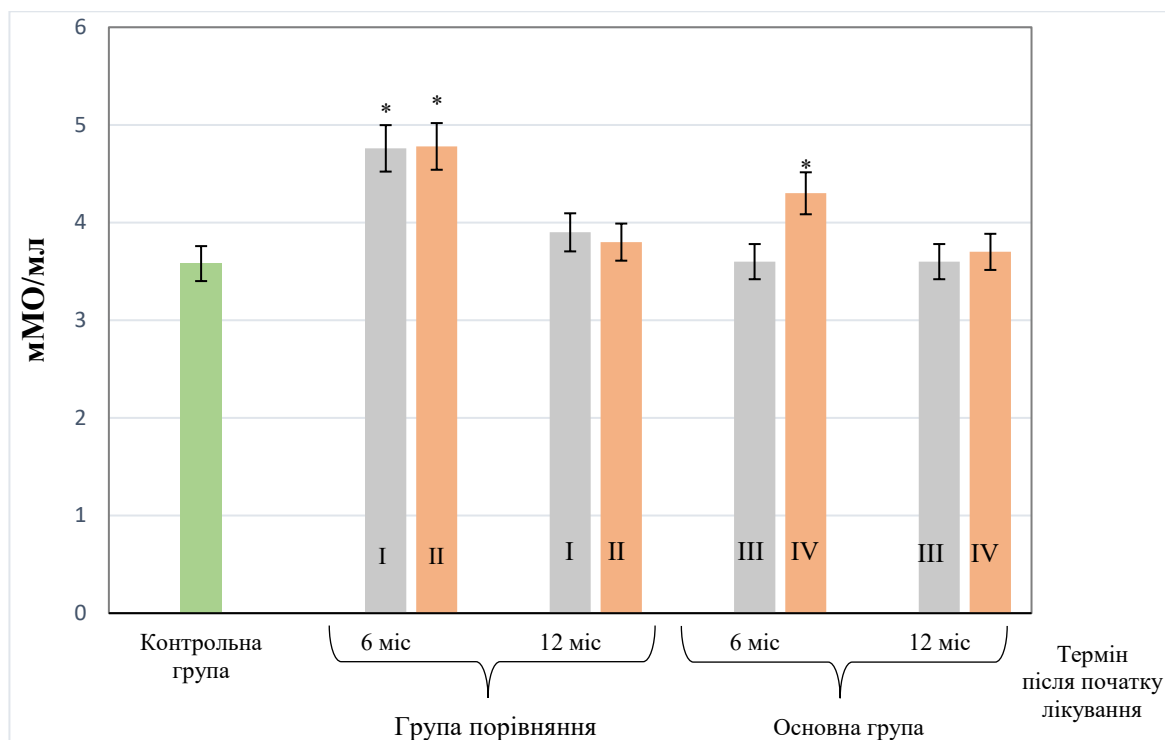


Рисунок 5.4 - Рівень лютеїнізуючого гормону гормону в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрія після застосування різних схем лікування.

Застосування Даназолу для лікування поєднаної патології ГПЕ та мастопатії показало ефективність його застосування вже на 6-й місяць після початку лікування. Так, у цих пацієнток спостерігалось наближення до показників контролю як рівня ФСГ (Рисунок 5.3), так рівня ЛГ (Рисунок 5.4). На 12-й місяць після початку лікування рецидиву не спостерігалось, оскільки досліджувані показники залишалися на рівні контрольних показників (Рисунок 5.3, Рисунок 5.4).

Менш ефективною схемою лікування виявилось застосування медроксипрогестерону, оскільки після шестимісячного застосування такої схеми лікування рівень ФСГ та ЛГ був вище показників контролю (Рисунок 5.3, Рисунок 5.4). Нормалізація цих показників спостерігалася на 12-й місяць після початку лікування.

Ефективність дії Даназолу, імовірно, пов'язана з механізмом його дії. Відомо, що Даназол є інгібітором продукції гонадотропних гормонів. Цей



препарат викликає зворотнє пригнічення продукції ФСГ і ЛГ гіпофізом у жінок. Препарат не проявляє естрогенну та гестагенну активність та має слабку андрогенну активність із супутнім анаболічним ефектом. У зв'язку з цим Даназол через пригнічення синтезу ФСГ і ЛГ впливає на нормалізацію рівнів жіночих статевих гормонів. На фізіологічному рівні Даназол пригнічує проліферацію та викликає атрофію тканин ендометрія. При цьому зменшується втрата менструальної крові. Досліджуваний препарат інгібує овуляцію та зменшує рівень 17 β -естрадіолу у плазмі крові. Інгібування проліферації ендометрія може бути наслідком зменшення рівня естрадіолу і/або прямого впливу Даназолу на естрогенові рецептори ендометрія.

Отже, дослідження рівнів естрогенів, прогестинів і гонадотропних гормонів показало, що у пацієток групи порівняння кращою схемою лікування є поєднане застосування медроксипрогестерону та аналогів гонадотропін-релізінг-гормону порівняно із монозастосуванням тільки медроксипрогестерону. У пацієток основної групи кращою схемою лікування є застосування Даназолу.

Іншим гормоном, який відіграє певну роль в патогенезі ГПЕ та мастопатії є пролактин, оскільки в наших дослідженнях у всіх хворих виявлена гіперпролактинемія на фоні гіпотиреозу.

Запропоновані нами схеми лікування показали, що в групі порівняння рівень пролактину знижується на 12-й місяць лікування (Рисунок 5.5). Водночас, в основній групі, найбільше зниження спостерігалось на 6-й місяць після початку лікування за умов застосування медроксипрогестерону і Каберголіну (Рисунок 5.5). На такому ж рівні концентрація пролактину в крові залишалася і на 12-й місяць після початку лікування (Рисунок 5.5).



571821163498683

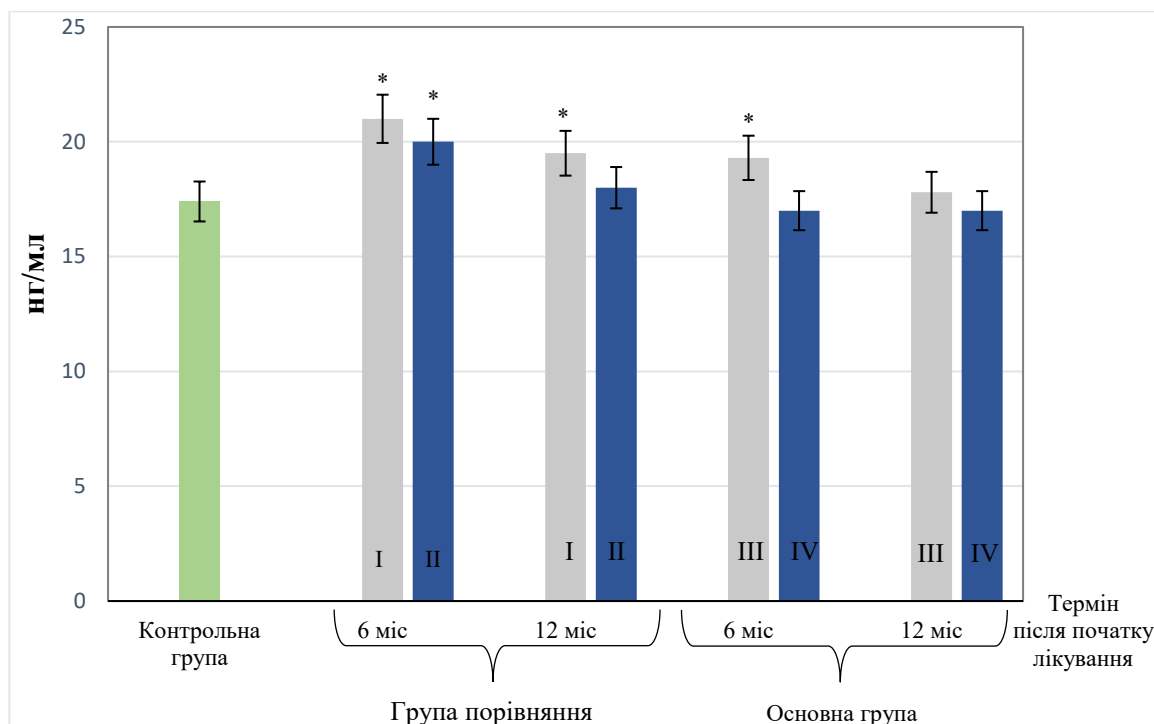


Рисунок 5.5 - Рівень пролактину в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрія після застосування різних схем лікування.

Ефективність застосування медроксипрогестерону і Каберголіну, очевидно, пов'язана саме з механізмом дії останнього. Каберголін належить до групи препаратів, які стимулюють дофамінові рецептори та є антагоністами пролактину. Механізм дії препарату полягає у стимуляції дофамінових рецепторів, переважно D_2 . Такий ефект препарату призводить до зниження дефіциту дофаміну в ядрах центральної нервової системи та сприяє усуненню його дефіциту в нервових закінченнях, наслідком такого ефекту є пригнічення секреції пролактину. Усунення гіперпролактинемії призведе до нормалізації овуляції та менструального циклу.

Отже, проведені дослідження показали, що при розвитку в організмі жінки гіперплазії ендометрія ефективною схемою лікування є застосування медроксипрогестерону та аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону при такій схемі лікування навіть на 12 місяць після початку лікування рівень досліджуваних нами гормонів знаходиться на рівні показників контрольної



групи жінок. Водночас, моно введення медроксипрогестерону має менший позитивний ефект.

У жінок, в організмі яких поряд з гіперпластичними процесами в ендометрії діагностовані доброякісні новоутворення молочних залоз, ефективним є застосування Даназолу. Після шестимісячного застосування цього препарату не спостерігалось гормонального дисбалансу, оскільки рівні всіх досліджуваних гормонів знаходилися на рівні показників контролю. Варто зазначити, що у пацієнтів, у яких спостерігалася гіперпролактинемія для нормалізації цього стану ефективним є застосування Каберголіну.

Отже, встановленні нами взаємозв'язки між гормональними порушеннями та станом клітинного і гуморального імунітету допоможуть встановити вид гіперплазії ендометрія та його взаємозв'язку з розвитком доброякісних новоутворень молочних залоз, а також групу ризику щодо перебігу цих патологій та розвитку рецидивів. Застосування запропонованих нами схем лікування для нормалізації гормонального дисбалансу при ГПЕ і мастопатії дасть можливість в подальшому попередити виникнення рецидивів та модифікувати програму лікування з врахуванням індивідуальних особливостей пацієнток з метою збереження фертильності.

Резюме

Гіперплазія ендометрія (ГПЕ) є одним із найпоширеніших гінекологічних захворювань, що супроводжується проліферативними змінами ендометріальної тканини та підвищеним ризиком злоякісної трансформації. Основним патогенетичним фактором розвитку ГПЕ є гормональний дисбаланс, зокрема гіперестрогенія на фоні дефіциту прогестерону, що може бути наслідком синдрому полікістозних яєчників, прийому антиестрогенних препаратів або порушень гормональної регуляції.



Вибір лікувальної тактики залежить від форми ГПЕ та супутньої патології. Традиційні методи лікування включають гормональну терапію (прогестини, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону) або хірургічне втручання при високому ризику малігнізації. Проте відсутність єдиних стандартів лікування, особливо у жінок репродуктивного віку, вимагає розробки персоналізованих терапевтичних підходів.

У проведеному дослідженні оцінено ефективність різних схем лікування ГПЕ:

- Медроксипрогестерон – для лікування ГПЕ без атипії.
- Медроксипрогестерон + агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (Диферелін) – для терапії атипової гіперплазії ендометрія.
- Даназол – у пацієнток із ГПЕ та мастопатією.
- Медроксипрогестерон + Каберголін – при ГПЕ, ускладненій гіперпролактинемією.

Основні результати дослідження

- Через 6 місяців лікування застосування Медроксипрогестерону сприяло частковому зниженню рівня естрадіолу, однак його нормалізація відзначалася лише при комбінованій терапії з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону.
- У жінок із ГПЕ та мастопатією застосування Даназолу виявилось ефективнішим, ніж Медроксипрогестерону, оскільки сприяло швидкій нормалізації рівня статевих гормонів.
- Важливу роль у патогенезі ГПЕ відіграє гіперпролактинемія, тому додавання Каберголіну до терапії дозволяло швидше відновити гормональний баланс і знизити ризик рецидивів.



571821163498683

Таким чином, отримані результати підтверджують, що персоналізований підхід до терапії ГПЕ з урахуванням гормонального статусу пацієнток дозволяє досягти стабільної ремісії, знизити ризик ускладнень і рецидивів. Використання комплексної терапії, зокрема комбінованих гормональних схем, може суттєво підвищити ефективність лікування та сприяти збереженню фертильності у жінок репродуктивного віку.



РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Етіопатогенез, регуляція та лікування проліферативних процесів в ендометрії – одне із складних та актуальних проблем у науковій та практичній медицині. ГПЕ відносяться до найпоширеніших гінекологічних захворювань, що зустрічаються з частотою до 55% [6]. Важливе клінічне значення цієї патології полягає в тому, що ГПЕ – одна з найчастіших причин маткових кровотеч та госпіталізації жінок до стаціонару. Багато авторів відзначають високу частоту поєднання ГПЕ із міомою матки, аденоміозом, яким нерідко передують хронічні запальні процеси ендометрія [14, 35].

Перебіг ГПЕ може ускладнюватися доброякісними процесами молочних залоз. Імовірність ускладнення ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз продовжує залишатися предметом дискусій та досліджень протягом останніх десятиліть. Визначення можливості малігнізації гіперплазованого ендометрія ускладнюється тим, що незважаючи на виражені клінічні симптоми даного захворювання, частина пацієнток не має маткових кровотеч і залишається недообстеженою і своєчасно не отримує лікування. Іншою проблемою є складність диференціальної діагностики між атиповою гіперплазією та високодиференційованою аденокарциномою [6, 38].

У результаті наших досліджень диференційна діагностика за віком показала, що гіперплазію ендометрія без атипії виявляли рідше у жінок раннього фертильного віку – 23,33 % та пізнього фертильного віку – 26,68 %, тоді як у хворих середнього фертильного віку цей показник становив 33,3 %. У пацієнток з ГПЕ без атипії та супутніми доброякісними новоутвореннями молочних залоз спостерігалась тенденція до збільшення виявлення цієї патології в динаміці збільшення фертильного віку жінок, оскільки у



пацієнок середнього та пізнього репродуктивного віку цей показник був на рівні 23,33% та 40 % відповідно. Поряд з цим, по мірі збільшення віку пацієнок підвищувалася частота виявлення атипової гіперплазії ендометрія у хворих основної групи, оскільки у пацієнок пізнього репродуктивного віку це значення становило 10 %.

УЗД-оцінка ендометрія за критеріями ІЕТА на 11-14 день менструального циклу показала збільшення товщини ендометрія в обох досліджуваних групах, що залежало від типу ГПЕ та підтверджувало діагноз ГПЕ. Найвищі показники товщини ендометрія спостерігалися у пацієнок обох досліджуваних груп з атиповою гіперплазією ендометрія та ГПЕ без атипії. При ультразвуковій гістеросальпінгоскопії гіперплазія ендометрія зазвичай проявлялася як дифузне потовщення ехогенної смужки ендометрія без вогнищевої аномалії; однак іноді можна було побачити вогнищеву гіперплазію ендометрія. Виявлені ехографічні зміни в ендометрії дали можливість діагностувати певний вид ГПЕ у досліджуваних групах пацієнок.

Щодо клінічних ознак, то скарги на кров'яністі виділення з піхви однаковою мірою спостерігалися як при розвитку ізольованої гіперплазії ендометрія, так і при поєднаній патології ГПЕ з розвитком мастопатії, проте інтенсивність цих виділень вища у пацієнок з поєднаною патологією. Окрім того, у жінок з поєднаною гіперплазією ендометрія та мастопатією збільшувалася кількість мимовільних викиднів та знижувалася частота виявлення вагітностей та успішних пологів, що, імовірно, є результатом маловивчених механізмів патогенезу цих патологій, особливо при їх поєднаній дії на організм жінки.

Однією із причин ускладнень ГПЕ при доброякісних новоутвореннях молочних залоз може бути бактеріальний вагіноз, який характеризується інфекційним ураженням нижніх статевих шляхів та змінами нормальної мікрофлори піхви [8]. При цьому може спостерігатися й дисбактеріоз і в



ендометрії. Встановлено, що домінуючими мікроорганізмами в ендометрії були *Lactobacillus spp.*, кількість яких становила $(133 \pm 10,7) \times 10^3$ ГЕ/мл, що відповідає 95,3% усієї мікрофлори. Як результат такого кількісного показника співвідношення анаеробної флори до аеробної становило 10:1, кількість умовно-патогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus spp.*, *Mycoplasma spp.* та ін.) була рівною 7%. Аналіз мікробіоти в зразках ендометрія пацієнток з ГПЕ та супутніми проліферативними процесами в молочних залозах показав дисбактеріальні порушення в ендометрії. В цій групі спостерігалось зниження концентрації лактобацил, підвищення концентрації Enterobacteriaceae, Staphylococcus spp. та виявлялися нові види мікроорганізмів – Prevotella spp., Mobiluncus spp., які не характерні для пацієнток контрольної групи та групи порівняння. Проте, аналіз бактеріальної мікрофлори за різних видів ГПЕ та у пацієнток різних вікових групах не показав достовірних змін від вище описаних особливостей. Це може вказувати на порушення рецептивності ендометрія та зміни місцевого імунітету в ендометрії, які посилюються при ГПЕ, особливо при поєднанні з доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

З результатів випливає, що виявлені нами зміни тенденції зустріваності видів ГПЕ у жінок різного фертильного віку є додатковим фактором ризику розвитку атипової гіперплазії ендометрія, а ці зміни можуть бути результатом соматичних генетичних змін. Окрім того, підвищення кількості хворих на атипову гіперплазію ендометрія на фоні розвитку мастопатії у жінок середнього та пізнього фертильного віку може бути спричинено інтенсивним впливом естрогену, який не врівноважується захисними ефектами прогестинів під час розвитку доброякісних новоутворень молочних залоз.

Виявлені нами відмінності клінічних ознак за умов супутньої мастопатії та без неї у пацієнток з ГПЕ зумовили нас встановити фізіологічні та метаболічні причини розвитку цих клінічних ознак. Відомо, що



гормональний дисбаланс в репродуктивній системі з однаковою ймовірністю провокує небажану проліферацію в усіх органах, здатних експресувати відповідні рецептори, в першу чергу – естрогенові. Тому, однією із причин розвитку ГПЕ та мастопатії є порушення гормонального дисбалансу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [2].

У роботі встановлено, що розвиток проліферативних процесів в молочних залозах на фоні ГПЕ супроводжувався підвищенням рівня естрадіолу в плазмі крові жінок у фолікулярній фазі менструального циклу, зокрема у пацієнток з ГПЕ без атипії та з атиповою гіперплазією ендометрія.

Результати визначення рівня прогестерону в плазмі крові пацієнток з ГПЕ показали, що при гіперплазії ендометрія без атипії відбувалося зниження вмісту прогестерону в 1,2 рази, яке посилювалося у пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія, у яких вміст прогестерону знижувався у 1,3 рази порівняно з показниками контрольної групи.

За умов поєднаної патології ГПЕ з розвитком проліферативних процесів у молочних залозах виявлений суттєвіший гормональний дисбаланс естрадіолу і прогестерону. Так, якщо у здорових жінок співвідношення прогестерон/естрадіол становило $2,671 \pm 0,981$, що вказує на переважання абсолютних кількостей прогестерону в організмі здорових жінок, то у пацієнток з ГПЕ це співвідношення становило $0,8 \pm 0,091$ – при атиповій ГПЕ та $1 \pm 0,11$ при гіперплазії ендометрія без атипії. У групі з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією співвідношення прогестерон/естрадіол становило $0,576 \pm 0,081$ – при ГПЕ без атипії й $0,475 \pm 0,051$ – при атиповій гіперплазії ендометрія.

Отже, нашими дослідженнями встановлено, що інтенсивність гормонального дисбалансу може визначати вид гіперпластичного процесу в ендометрії та вказує на молекулярні механізми розвитку ГПЕ та мастопатії, які значно порушуються при поєднанні цих патологічних станів. Встановлений факт може вказувати, що в індукції клітинного поділу і росту в



органах репродуктивної системи важливу роль відіграє гіперестрогенія та зниженням рівня прогестерону.

Причиною змін рівнів прогестерону та естрадіолу можуть бути зміни гормонів гіпофізу – ФСГ, ЛГ та пролактину в плазмі крові. Встановлено, що у пацієток з ГПЕ рівні ФСГ і ЛГ характеризувалися відсутністю овуляторних піків та підвищенням їхньої концентрації в крові у фолікулярну стадію менструального циклу порівняно зі здоровими жінками. Ці зміни посилювалися у жінок з ГПЕ та супутньою мастопатією [108].

Гормональний дисбаланс мало залежав від вікових особливостей пацієток. Рівень гонадотропних гормонів з віком практично не змінювався, а серед статевих жіночих гормонів спостерігалось незначне зниження рівня прогестерону в пацієток пізнього репродуктивного віку. Показано, що співвідношення статевих гормонів добре характеризує прогестерон-естрадіоловий коефіцієнт, який у хворих на ГПЕ мав неухильну тенденцію до зниження, що посилювалося у пацієток з супутніми проліферативними процесами в молочних залозах.

Нашими дослідженнями показано, що гіперплазія ендометрія та мастопатія розвиваються на фоні гіперпролактинемії, що з часом, в 25-30% випадків призводить до формування функціонально активних мікро- та макроаденом, що призведе до ще більшого підвищення рівня пролактину.

Слід зауважити, що якщо у ранній та середній віковій групі при поєднаній патології ГПЕ та мастопатії визначальне значення має як порушення співвідношення прогестерон/естрадіол, так і гіперпролактинемія, то в пізньому репродуктивному віці на розвиток мастопатії в першу чергу впливає дисбаланс прогестерону та естрадіолу, а гіперпролактинемія має вторинне значення.

У роботі виявлений взаємозв'язку між розвитком ГПЕ та дисфункціонуванням ЩЗ, що може впливати на множинні проліферативні процеси в ендометрії та молочних залозах. Показано, що на тлі підвищеного



рівня ТТГ у плазмі крові пацієнок з ГПЕ спостерігається виражений гіпотиреоз, який посилювався у пацієнок з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією. На фоні встановленого гіпотиреозу може спостерігатися періодичне, зокрема, пов'язане з фазою менструального циклу, посилення тону дофамінергічної тубероїдинфундибулярної системи та гіпоталамуса. Посилення дофамінергічного гальмування секреції люліберину гіпоталамусом призведе до зниження чутливості гіпофіза до естрогенів у перiovуляторний період. Окрім того, підвищений рівень пролактину знижує секреторну активність ЩЗ, поглинання її тканинами йодидів, різко пригнічує в тиреоцитах активність пероксидази, у результаті чого знижується рівень тироксину в периферичній крові. Механізм впливу гіпотиреозу на репродуктивну систему можна пояснити тим, що в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів підвищується кількість тиреотрофів, які продукують підвищену кількість ТТГ. Крім того, пригнічується функція клітин гіпофіза, що виробляють ЛГ, знижується реактивність рецепторів гіпофіза по відношенню до переважної дії естрогенів на ФСГ, що призводить до його гіперпродукції. Гіперпродукція ФСГ при гіпотиреозі сприяє виникненню в яєчниках множинних фолікул, які дуже чутливі до невеликих кількостей секретованого ЛГ. Дефіцит тиреоїдних гормонів веде до пригнічення діяльності яєчників та підвищення дегенеративних змін у них.

На рецептивність ендометрія також вказує кількість функціонально повноцінних рецепторів до стероїдних гормонів – ER і PR, які знаходяться в тісному взаємозв'язку з гормональним фоном. Експресія як естрогенових, так і прогестеронових рецепторів у пацієнок з ГПЕ залежала від морфологічних і функціональних властивостей залозистого епітелію і строми. Нами виявлено, що рівень рецепторів був нижче за умов наявності великої кількості кістозно-змінених залоз в ендометрії. Тому, звертала на себе увагу мозаїчність експресії рецепторів до стероїдних гормонів у клітинах строми.



Встановлено, що при гіперплазії ендометрія без атипії показник H-score для ER становив $134 \pm 12,78$, при атипових ГПЕ – $168 \pm 14,98$, при поліпах ендометрія $126 \pm 10,33$, що перевищувало показник контрольної групи жінок. Імовірно, підвищення експресії ER в клітинах строми ендометрія обумовлює його проліферативну активність з формуванням ГПЕ. Експресія ER у стромі ендометрія посилювалася у пацієток з ГПЕ і мастопатією. Це може вказувати на той факт, що підвищення експресії ER в ядрах клітин строми ендометрія та одночасне підвищення рівня естрадіолу в крові стимулює проліферативні процеси в ендометрії. Цей же механізм може лежати в основі розвитку проліферативних процесів у тканинах молочних залоз.

Поряд із підвищенням рівня експресії ER в клітинах ендометрія знижувалася експресія PR. Дослідження експресії PR в клітинах строми ендометрія показало їх зниження в основній групі на 38,3 % – при гіперплазії ендометрія без атипії, на 46,3 % – при атиповій гіперплазії ендометрія та на 20,4 % – при поліпах ендометрія в порівнянні з показниками контрольної групи жінок.

Як видно з результатів дослідження найвища експресія ER та найнижча експресія PR спостерігалася при атиповій гіперплазії ендометрія у пацієток з поєднаною патологією ГПЕ та мастопатією. Це, імовірно, пов'язано з цитоморфологічними особливостями клітин ендометрія при атиповій гіперплазії. Так, у більшості випадків атипова гіперплазії ендометрія відрізняється від інших видів за цитологічними порушеннями. На відміну від гладких, овальних ядер, що візуалізуються в ендометрії в нормі, атипові ядра кругліші та можуть мати нерівномірну мембрану. Хроматин часто масивний і нерівномірно розсіяний, що надає клітинам везикулярного вигляду, також відзначаються збільшені ядерця. Спостерігається істинна стратифікація шарів клітин та втрата полярності по відношенню до базальної мембрани. При атиповій гіперплазії ендометрія поширеність гіперпластичного процесу виявляється у значній частині ендометрія, а не в ізольованих ділянках.



Поряд з цим, при гіперплазії ендометрія без атипії виявляється неправильна архітектура і невелика кількість стромы. Можливий також розвиток базальної гіперплазії з потовщенням базального шару слизової оболонки за рахунок проліферації залоз, розташованих у компактному шарі ендометрія, і стромальної гіперплазії з появою великих, поліморфних ядер клітин стромы. Цитологічно епітеліальні клітини характеризуються псевдостратифікацією (від одного до чотирьох шарів клітин), наявністю рівноовальних ядер з рівномірно розташованим хроматином, непомітними ядерцями і змінним числом мітозів. Деструкція клітин менш виражена ніж при атипових ГПЕ, що очевидно і пов'язано з менш вираженими змінами рецепторів стероїдних гормонів.

При порівнянні показників експресії рецепторів статевих гормонів в ендометрії жінок різних вікових груп виявлено підвищення ER та зниження PR при ГПЕ порівняно із контрольною групою жінок, тенденція таких змін посилювалася при супутньому розвитку проліферативних процесів у молочних залозах. Проте, при порівнянні отриманих результатів у жінок на ранній, середній та пізній стадіях репродуктивного віку, то значущих відмінностей показників між цими віковими групами жінок не виявлено.

При дисгормональних порушеннях в організмі жінок, хворих ГПЕ та мастопатією, змінюється і вітамін D-статус пацієнток. Результати дослідження показали взаємозв'язок дефіциту вітаміну D, субклінічного гіпотиреозу з дисгормональними змінами статевих гормонів за умов ГПЕ, які посилюються при поєднаній патології у вигляді мастопатії. Враховуючи плейотропні ефекти вітаміну D, можна стверджувати, що нормалізація вітамін D-статусу може покращити дисгормональні процеси репродуктивних органів.

Оскільки розвиток проліферативних процесів у організмі може супроводжуватися імунопатологічними станами, які характеризуються



зниженням загальної резистентності організму, то нами досліджено стан клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Дослідження показали, що стан Т- і В-ланок імунної системи у жінок із гіперплазією ендометрія (ГЕ), особливо за наявності супутньої мастопатії, характеризується зниженням кількості Т-лімфоцитів, що, ймовірно, супроводжується пригніченням їхньої функціональної активності. Водночас спостерігається підвищення рівня натуральних кілерів. Вміст Т-ефекторних клітин (CD8+), які виконують роль як супресорів, так і кілерів, зменшується, що супроводжується зниженням рівня Т-хелперів. Саме ці клітини відіграють важливу роль у регуляції клітинного та гуморального адаптивного імунітету, впливаючи на міжсистемну взаємодію. Виявлене зниження їхньої кількості в плазмі крові у пацієнток із ГЕ свідчить про ослаблення імунологічної реактивності організму.

Встановлено, що зниження співвідношення CD4+/CD8+ вказує на дисбаланс між Т-хелперами та цитотоксичними Т-лімфоцитами. Недостатня кількість Т-хелперів призводить до зниження ефективності як клітинної, так і гуморальної ланок імунної відповіді при ГЕ на фоні дисгормональних змін в організмі. Крім того, скорочення чисельності Т-хелперів ускладнює активацію та дозрівання В-лімфоцитів, що відповідають за синтез антитіл [43].

Зниження імуnoreгуляторного індексу вказує на імунні порушення II ступеня та відображає особливості автономної імунокорекції у внутрішніх репродуктивних органах жінок репродуктивного віку [114]. Ці зміни можуть спричинити дисфункцію ендотоксин-антиендотоксинової системи, оскільки зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації у жінок із ГЕ та мастопатією, порівняно з контрольною групою, свідчить про посилення інтоксикаційних процесів. Це може бути наслідком порушення метаболізму трансформованих клітин ендометрія та молочних залоз. Отримані результати слід враховувати при виборі тактики лікування даних пацієнток.



У цілому, результати дослідження свідчать про те, що гормональна регуляція менструального циклу та зміни у клітинних і гуморальних компонентах системного імунітету відіграють ключову роль у патогенезі ГЕ та доброякісних захворювань молочних залоз. Ймовірно, феномен метаболічної імунодепресії обумовлений негативним впливом гіперестрогенемії, гіперпролактинемії та гіпопрогестеронемії на лімфоцити. Також встановлено зниження стимулюючого впливу гормонів щитоподібної залози на імунну систему, що відкриває нові підходи до профілактики цих патологій у жінок репродуктивного віку.

Таким чином, у механізмах порушення репродуктивної функції у жінок із гормональним дисбалансом, що призводить до розвитку ГПЕ, значну роль відіграє зміна імунологічного гомеостазу. Це супроводжується порушеннями як специфічного, так і неспецифічного імунітету, що ще більше виражене у жінок із ГПЕ та доброякісними захворюваннями молочних залоз. Аналіз кількості лейкоцитів та їх підтипів, а також лімфоцитарного складу, може стати цінним діагностичним критерієм для раннього виявлення цих патологій, що підвищує шанси на збереження фертильності. Враховуючи отримані результати, ефективна корекція виявлених порушень шляхом оптимізації лікувально-профілактичного підходу є необхідною умовою для підтримки репродуктивного здоров'я, особливо для пацієнток з ГПЕ репродуктивного віку, які бажають зберегти фертильність [218].

Питання, пов'язані з лікуванням ГПЕ, як і раніше, дуже актуальні, що зумовлено високою частотою рецидивів даного захворювання. Сьогодні в арсеналі сучасної медицини є різноманітні підходи до лікування ГПЕ. Одним із найпоширеніших методів лікування ГПЕ без атипії залишається проведення гормональної терапії. Проте, ефективність гормональних методів лікування ГПЕ без атипії за даними низки досліджень невисока – 42% [51]. Крім того, консервативне лікування не є диференційованим та не враховує наявність поєднаної патології ендометрія.



Нашими дослідженнями передбачено застосування нових терапевтичних засобів, які точно націлені на інгібування рецепторів естрогену, рецепторів фактора росту та шляхів передачі сигналу, що може бути оптимальним підходом до лікування ГПЕ.

Для лікування гіперплазії ендометрія без атипії використовували медроксипрогестерон – синтетичний препарат стероїдної природи, який відноситься до гестагенів. Для лікування атипової гіперплазії ендометрія використовували медроксипрогестерон у комбінації з аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону – комерційним препаратом Дифереліном.

Результати проведених досліджень показали, що після шестимісячного застосування зазначених схем лікування у плазмі крові спостерігалися все ще підвищенні рівні естрадіолу проте рівень прогестерону наближався до показників контрольної групи пацієнток. На 12-й місяць після початку лікування рівень прогестерону залишався на рівні контролю в обох групах пацієнток з ГПЕ, які відрізнялися за схемами лікування. Однак, у пацієнток групи порівняння, яких лікували тільки медроксипрогестероном рівень естрогену був вище контрольного показника, тоді як комплексне введення медроксипрогестерону та аналога гонадотропін-рилізінг-гормону призводило до нормалізації рівня естрогену в крові. Нормалізація рівня жіночих гормонів за умов введення аналога гонадотропін-рилізінг-гормону поряд з медроксипрогестероном відбувається за рахунок синергетичної дії цих препаратів.

Запровадження різних схем лікування пацієнток з ГПЕ та доброякісними новоутвореннями молочних залоз показало, що ефективнішою схемою лікування була та, яка передбачала застосування Даназолу. У цієї групи пацієнток вже після шестимісячного застосування препарату нормалізувалися показники рівня естрадіолу та прогестерону у плазмі крові. Застосування медроксипрогестерону показало, що після шестимісячного введення цього препарату рівень естрадіолу був вище, а



рівень прогестерону був нижче показників здорових жінок. Нормалізація досліджуваних гормонів спостерігалася на 12-й місяць після початку терапії при обох схемах лікування.

Отже, в умовах пухлинної трансформації клітин ендометрія та молочних залоз невід'ємною частиною грамотного підходу до попередження та лікування цих патологій є керування та моніторування проліферативної активності. Оскільки ГПЕ – це поліетіологічне захворювання – виникненню та прогресуванню якого сприяють безліч різноманітних факторів та причин, то під час профілактики і лікування цієї патології необхідно враховувати молекулярно-біологічні механізми розвитку ГПЕ.

Необхідно попередити незбалансовану естрогенну стимуляцію у розвитку ГПЕ, оскільки високі концентрації естрогенів та низькі концентрації прогестерону стимулюють проліферативний потенціал клітин, регулюють процеси ангіогенезу, знижують здатність клітин до репарації ДНК та протипухлинний імунітет. Таким чином, при патологічних станах, що супроводжуються гіперестрогенією і гіпопрогестеронемією, створюються сприятливі умови та передумови для пухлинної трансформації ендометрія. Естрогени можуть стимулювати поділ клітин ендометрія, які вже мали якісь мутації в ДНК, або їх набули. Активаторами проліферативної активності ендометрія в нормі та при патології, окрім гормонів, є цитокіни, фактори росту, маркери проліферації, компоненти екстрацелюлярного матриксу. Тому, попередження підвищення цих речовин є основним завданням сучасної медицини.



ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить теоретичне обґрунтування та практичне розв'язання актуального наукового завдання в гінекології – удосконалення моніторингу перебігу ГПЕ у жінок з доброякісними новоутвореннями молочних залоз, на підставі вивчення клінічних, молекулярних та імунних змін.

1. У жінок з поєднаною гіперплазією ендометрія та мастопатією збільшується кількість мимовільних викиднів, знижується частота вагітностей та успішних пологів ($\chi^2=5,63$; $P=0,0171$). Інтенсивність кров'янистих виділень з піхви вища у пацієнток з поєднаною патологією ($P<0,05$).

2. У жінок з ГПЕ та доброякісними новоутвореннями молочних залоз характерним є дисбаланс гормонів гіпофізарно-яєчникової системи, який виражається відносною гіперестрогенією, дефіцитом прогестерону, підвищеним вмістом ФСГ і ЛГ ($\chi^2=5,61$; $P=0,0174$) проте зниженням співвідношення ЛГ/ФСГ. Зазначені зміни посилюються у пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія ($\chi^2=6,34$; $P=0,0118$).

3. Характерним є порушення в імунологічному гомеостазі: дисбаланс субпопуляційного вмісту Т-клітин, що проявляється зменшенням середніх значень кількості Т-лімфоцитів (CD^3+), Т-супресорів (CD^8+), Т-хелперів (CD^4+) за рахунок зниження циркулюючих Т-хелперів/індукторів, а зниження коефіцієнту CD^4+/CD^8+ свідчить про формування вторинного імунодефіциту. Водночас відбувається зниження В-лімфоцитів (CD^{19+}) ($P<0,05$) з підвищенням NK-клітин (CD^{16+}) ($P<0,05$). У гуморальній ланці імунітету підвищується вміст імуноглобулінів класу G ($P<0,05$) та незначне зниження ($P\geq 0,05$) рівнів IgM і IgA.



4. Розвиток гіперпластичних процесів у ендометрії та молочних залозах відбувається на фоні підвищення експресії естрогенових рецепторів та зниження експресії прогестеронових рецепторів ($\chi^2=5,93$; $P=0,0149$). При цьому у плазмі крові хворих виявлено зниження вітаміну D ($P< 0,05$). Ці зміни посилюються у пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія ($P< 0,05$).

Зниження імунорегуляторного індексу вказує на II ступінь імунних порушень ($\chi^2=4,40$; $P=0,0359$), що призводить до змін ендотоксин-антиендотоксинової системи. Визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації та індексу алергізації свідчить про зростання інтоксикації в організмі жінок з ГПЕ та мастопатією порівняно показниками контрольної групи ($\chi^2=4,53$; $P=0,0033$).

5. Аналіз мікробіоти в зразках ендометрія пацієнток з ГПЕ та супутніми проліферативними процесами в молочних залозах свідчив про дисбактеріальні порушення в ендометрії: зниження концентрації лактобацил ($P< 0,05$), підвищення концентрації *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp. ($P< 0,05$) та виявлення нових видів мікроорганізмів – *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., які не характерні для пацієнток контрольної групи та групи порівняння. Бактеріальна мікрофлора за різних видів ГПЕ та у пацієнток різних вікових групах не показала достовірних змін від вище описаних особливостей ($\chi^2=0,09$; $P=0,7698$).

6. У жінок з ГПЕ нормалізація рівня статевих гормонів відбувається після шестимісячного введення аналога гонадотропін-рилізінг-гормону поряд з медроксипрогестероном. Запровадження різних схем лікування пацієнток з ГПЕ та доброякісними новоутвореннями молочних залоз свідчить, що ефективнішою схемою лікування була та, яка передбачала застосування Даназолу ($\chi^2=6,34$; $P=0,0118$).



ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Встановлені клінічні, молекулярно-біохімічні та імунологічні порушення у жінок, хворих на ГПЕ та доброякісні новоутворення молочних залоз, можуть використовуватися як маркери прогресування гіперпластичних процесів у репродуктивних органах.

Вивчення морфологічних особливостей поєднання ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз, вираженості проліферативної активності, особливостей характеру їх васкуляризації та рецептивності дозволяє розкрити деякі нові патогенетичні механізми при поєднаній патології матки і молочних залоз. Це особливо важливо для проведення профілактики та ефективної терапії.

Виявлені нами прогностично несприятливі гормональні порушення дозволяють віднести хворих до групи ризику гіперпластичних процесів у ендометрії і молочних залозах. Специфічність та прогностична значущість гормонального дисбалансу в жінок з ГПЕ і мастопатією можуть стати підґрунтям для розробки оптимальної схеми лікування цих патологій. Виявлений високий ризик розвитку прогресування захворювання у пацієнтів з порушеним імунологічним статусом диктує необхідність проведення стратифікації лікування.

Проведена оцінка різних схем терапії гіперпластичних процесів в ендометрії і молочних залозах дозволить вибрати правильний напрямок терапії цих патологій.

Отже, уточнення етіопатогенетичних та клінічних аспектів поєднаної патології органів репродуктивної системи на початковому етапі обстеження дозволить виробити диференційований підхід, провести правильну оцінку факторів прогнозу ГПЕ, виділити групу ризику пацієнток репродуктивного віку, які потребують інтенсивної терапії ГПЕ та мастопатії зі збереженням фертильності.



СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sorosky J. I. Endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2012;120 (2 Pt 1): 383-397. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182605bfl
2. Beniuk V.O., Kurochka V.V., Abedi Astaneg Niki, Usevych I.A., Kravchenko Yu.V. Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia on the background of thyroid dysfunction. *Reproductive health of woman.* 2022; 5 (60):63-67. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265475>.
3. Хасхачих Д., Потапов В., Пославська О. Молекулярні критерії діагностики гормонорезистентних форм гіперплазії ендометрія без атиpii у жінок репродуктивного віку. *Морфологія.* 2022;16(3):118-126. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.118-126>.
4. Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, Matias-Guiu X, Llobet-Navàs D. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy.* 2021;17(5):1077-1095. DOI: 10.1080/15548627.2020.1752548
5. Бойчук А.В. Ендометріоз: сучасні гайдлайни та практичний досвід лікування. *Здоров'я України.* 2020;5:13-14. https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Akush_5_2020/Akush_5_2021_st12-14.pdf
6. Шаповал Ю.С. Ефективність гормонального лікування хворих з поєднаною патологією ендометрія та доброякісними новоутворюваннями молочних залоз. *Сучасні медичні технології.* 2022;4:38-43. [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.7](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.7)
7. Jonusiene V, Sasnauskiene A. Notch and endometrial cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1287:47-57. DOI: 10.1007/978-3-030-55031-8_4
8. Salas A, Vázquez P, Bello AR, Báez D, Almeida TA. Dual agonist-antagonist effect of ulipristal acetate in human endometrium and myometrium. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(8):851-857. DOI: 10.1080/14737159.2021.1941878



9. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3822. DOI: 10.3390/ijms20153822
10. Gompel A. Progesterone and endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:95-107. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.003
11. Nikitina IM, Horban NY, Mykytyn KV, Kondratiuk KO, Smiian SA, Kalashnyk NV, Gerevich NV. The state of reproductive health of women with hyperproliferative pathology of the endometrium. *Wiad Lek.* 2021;74(9 cz 1):2076-2081. DOI: 10.36740/WLek202109109
12. Шаповал Ю. С. Доброякісні захворювання молочних залоз на тлі гіперпластичних процесів ендометрія. Сучасні медичні технології. 2021; 3: 52-57. [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.10](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.10)
13. Vereshchahina TV, Boychuk AV, Yakymchuk YB, Nikitina IM, Datsko TV. Morphological changes of the endometrium in hyperplastic process in women of reproductive age. *Wiad Lek.* 2021;74(3 cz 1):388-394. DOI: 10.36740/WLek202103102
14. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Higgins R, Zaino R, Mutter GL. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120:1160–1175. DOI: 10.1097/aog.0b013e31826bb121
15. Zhou X, Xu Y, Yin D, Zhao F, Hao Z, Zhong Y, Zhang J, Zhang B, Yin X. Type 2 diabetes mellitus facilitates endometrial hyperplasia progression by activating the proliferative function of mucin O-glycosylating enzyme GALNT2. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110764. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110764
16. Sebastian A, Neerudu SR, Rebekah G, Varghese L, Regi A, Thomas A, Chandy RG, Peedicayil A. Risk factors for endometrial carcinoma in women with postmenopausal bleeding. *J Obstet Gynaecol India.* 2021;71(4):417-423. DOI: 10.1007/s13224-021-01464-3



17. Wilczyński M, Domańska-Senderowska D, Kassassir-Ćwiklak SA, Janas Ł, Malinowski A, Wilczyński JR. A body shape index (ABSI) and endometrial pathology. *Women Health*. 2021;61(3):313-321. <https://doi.org/10.1080/03630242.2021.1881697>
18. Emons G, Gründker C. The role of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in endometrial cancer. *Cells*. 2021;10(2):292. DOI: 10.3390/cells10020292
19. Rahnema R, Mahmoudi AR, Kazemnejad S, Salehi M, Ghahiri A, Soltanghorae H, Vafaei S, Rezaei A, Zarnani AH. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies. *Clin Exp Med*. 2021;21(1):79-88. DOI: 10.1007/s10238-020-00663-y
20. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45-53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025
21. Franzen A, Greene T, Van Landingham C, Gentry R. Toxicology of octamethylcyclotetrasiloxane (D4). *Toxicol Lett*. 2017;279 Suppl 1:2-22. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.06.007
22. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen receptor function: impact on the human endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:827724. DOI: 10.3389/fendo.2022.827724
23. Шаповал Ю.С. Гормональний дисбаланс гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з гіперплазією ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022;
24. Li C, Xing C, Zhang J, Zhao H, Shi W, He B. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *J Transl Med*. 2021;19(1):148. DOI: 10.1186/s12967-021-02817-2
25. Чорненька Г.М., Логаш М.В. Морфологічні особливості ендометрія у жінок репродуктивного віку: аналіз морфометричних показників. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018; 3: 146-150.



DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9275

- 26.da Costa e Silva Rde C, Moura KK, Ribeiro Júnior CL, Guillo LA. Estrogen signaling in the proliferative endometrium: implications in endometriosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;62(1):72-7. DOI: 10.1590/1806-9282.62.01.72
- 27.Dama A, Baggio C, Boscaro C, Albiero M, Cignarella A. Estrogen receptor functions and pathways at the vascular immune interface. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4254. DOI: 10.3390/ijms22084254
- 28.Gibson DA, Simitsidellis I, Collins F, Saunders PTK. Androgens, oestrogens and endometrium: a fine balance between perfection and pathology. *J Endocrinol.* 2020;246(3):R75-R93. DOI: 10.1530/JOE-20-0106
- 29.Mori T, Ito F, Koshiba A, Kataoka H, Tanaka Y, Okimura H, Khan KN, Kitawaki J. Aromatase as a target for treating endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(9):1673-1681. DOI: 10.1111/jog.13743
- 30.Li Y, Cheng W, Zhao B, Ma D, Wei X, Zhang S. The discrepancy of aromatase expression in epicardial adipose tissue between CHD and non-CHD patients. *Cardiovasc J Afr.* 2021;32(4):204-207. DOI: 10.5830/CVJA-2021-012
- 31.Wang X, Simpson ER, Brown KA. Aromatase overexpression in dysfunctional adipose tissue links obesity to postmenopausal breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153:35-44. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.07.008
- 32.Martínez-Chacón G, Yatkin E, Polari L, Deniz Dinç D, Peuhu E, Hartiala P, Saarinen N, Mäkelä S. CC chemokine ligand 2 (CCL2) stimulates aromatase gene expression in mammary adipose tissue. *FASEB J.* 2021;35(5):e21536. DOI: 10.1096/fj.201902485RRR
- 33.Insin P, Prueksaritanond N. Therapeutic use of metformin in diabetes and survival outcomes in endometrial cancer patients with diabetes. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(5):1295-1302. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1295
- 34.Raglan O, Assi N, Nautiyal J, Lu H, Gabra H, Gunter MJ, Kyrgiou M. Proteomic analysis of malignant and benign endometrium according to obesity



- and insulin-resistance status using Reverse Phase Protein Array. *Transl Res.* 2020;218:57-72. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.12.003
- 35.Jiang R, Sun Y, Chen X, Shi P. Estrogen-regulated AGR3 activates the estrogen receptor signaling pathway to promote tamoxifen resistance in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;190(2):203-211. DOI: 10.1007/s10549-021-06385-3
- 36.Segala D, Gobbo S, Pesci A, Martignoni G, Santoro A, Angelico G, Arciuolo D, Spadola S, Valente M, Scambia G, Zannoni GF. Tamoxifen related Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor (UTROSCT): A case report and literature review of this possible association. *Pathol Res Pract.* 2019;215(5):1089-1092. DOI: 10.1016/j.prp.2019.01.039
- 37.Jabłoński K, Kurek Ł, Żukowski M, Data-Jabłońska N, Żukowska K, Milewska AJ, Lipka A, Jóźwik M. Elastography of endometrium in women taking tamoxifen: a new approach to an old diagnostic problem. *J Clin Med.* 2020;9(12):3870. DOI: 10.3390/jcm9123870
- 38.Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Prz Menopauzalny.* 2017;16(3):107-111. DOI: 10.5114/pm.2017.70589
- 39.Natarajan P, Vinturache A, Hutson R, Nugent D, Broadhead T. The value of MRI in management of endometrial hyperplasia with atypia. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):34. DOI: 10.1186/s12957-020-1811-5
- 40.Hui LS, Chin SHM, Goh C, Hui LX, Mathur M, Kuei TLY, Xian FCH. Non-atypical endometrial hyperplasia: risk factors for occult endometrial atypia and malignancy in patients managed with hysterectomy. *Obstet Gynecol Sci.* 2021;64(3):300-308. DOI: 10.5468/ogs.20294
- 41.Dreisler E, Poulsen LG, Antonsen SL, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, Pérez-López FR, Simoncini T, Tremollieres F, Rees M, Ulrich LG. European Menopause and Andropause Society. EMAS clinical



- guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas*. 2013;75(2):181-90. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.03.011>
42. Su D, Li L, Zhong M, Xia Y. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):10840-10848. DOI: 10.21037/apm-21-2516
43. Bobrowska K, Kamiński P, Cyganek A, Pietrzak B, Jabiry-Zieniewicz Z, Durlík M, Paczek L. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. *Transplant Proc*. 2006;38(1):177-9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.12.007
44. Yamaguchi T, Kawahara A, Hattori S, Taira T, Abe H, Sanada S, Akiba J, Nishio S, Ushijima K, Kamura T, Kage M. Cytological nuclear atypia classification can predict prognosis in patients with endometrial cancer. *Cytopathology*. 2015;26(3):157-66. <https://doi.org/10.1111/cyt.12149>
45. Вовк І.Б., Калюта А.О. Особливості клінічного перебігу хронічних запальних захворювань геніталій при патології шийки матки, асоційованій з папіломавірусною інфекцією, у жінок репродуктивного віку. *Онкологія*. 2007;9(3): 195-197. <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/20504/671.pdf?sequence=1>
46. Öztürk E, Pehlivan S, Balat O, Ugur MG, Ozcan HC, Erkilic S. DNA repair gene (XPD, XRCC4, and XRCC1) polymorphisms in patients with endometrial hyperplasia: a pilot study. *Med Sci Monit Basic Res*. 2018;24:146-150. DOI: 10.12659/MSMBR.911041
47. Lagerstedt-Robinson K, Rohlin A, Aravidis C, Melin B, Nordling M, Stenmark-Askmal M, Lindblom A, Nilbert M. Mismatch repair gene mutation spectrum in the Swedish Lynch syndrome population. *Oncol Rep*. 2016;36(5):2823-2835. DOI: 10.3892/or.2016.5060



- 48.Huang RL, Su PH, Liao YP, Wu TI, Hsu YT, Lin WY, Wang HC, Weng YC, Ou YC, Huang TH, Lai HC. Integrated epigenomics analysis reveals a dna methylation panel for endometrial cancer detection using cervical scrapings. Clin Cancer Res. 2017;23(1):263-72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0863
- 49.Liew PL, Huang RL, Wu TI, Liao CC, Chen CW, Su PH, Wang HC, Weng YC, Lai HC. Combined genetic mutations and DNA-methylated genes as biomarkers for endometrial cancer detection from cervical scrapings. Clin Epigenetics. 2019;11(1):170. DOI: 10.1186/s13148-019-0765-3
- 50.Потапова Л.В., Липко О.П., Мерцалова О.В., Чехунова А.А. Роль иммунологических факторов инвазивности в патогенезе генитального эндометриоза. Міжнародний медичний журнал. 2018;4:35-38. <http://jnas.nbuv.gov.ua/uk/article/UJRN-0000955813>
- 51.Li P., Ma J., Zhang X., Guo Y, Liu Y, Li X, Zhao D, Wang Z. Cervical small cell carcinoma frequently presented in multiple high risk HPV infection and often associated with other type of epithelial tumors. Diagn. Pathol. 2018;13(1):31. DOI: 10.1186/s13000-018-0709-9
- 52.Gorban NY, Vovk IB, Hoida NH, Linchak OV. Menstrual dysfunction: the situation in the world and in ukraine – in women of reproductive age and with atypical hyperproliferative pathology of the endometrium. Bull. Soc. Hygiene Health Protect. Organiz. Ukraine, 2019;(3): 77-83. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/visnyk-gigieny/article/view/10596>
- 53.Zhao YH, Bai YP, Mao ML Zhang H, Zhao XL, Yang DM, Wan HF, Liu HG. Clinicopathological characteristics of HPV(+) oropharyngeal squamous cell carcinoma. Zhonghua bing li xue za zhi. 2019;48(2):127-131. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.02.010
- 54.Du J, Liao X. Superficial spreading squamous cell carcinoma in situ of the cervix involving the endometrium: a rare case presentation and review of literature. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2019;12(11):4162-4166. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6949783/>



- 55.Gorban NY, Zadorozhna TD, Vovk IB, Zhulkevych IV. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. Bull. Sci. Res. 2019;(2):47-52. DOI:10.11603/2415-8798.2019.2.10267
- 56.Adamane SA, Mittal N, Teni T, Pawar S, Waghole R, Bal M. Human papillomavirusrelated multiphenotypic sinonasal carcinoma with unique HPV type 52 association: A case report with review of literature. Head Neck Pathol., 2019;13(3):331-338. DOI: 10.1007/s12105-018-0969-4
- 57.Tingthanatikul Y, Lertvikool S, Rodratn N. The effects of dienogest on macrophage and natural killer cells in adenomyosis: A randomized controlled study. Int. J. Fertil. Steril., 2018;11(4):279-286. DOI: 10.22074/ijfs.2018.5137
- 58.Prathoomthong S, Tingthanatikul Y, Lertvikool S, Rodratn N, Waiyaput W, Dittharot K, Sroyraya M, Sophonsritsuk A. The Effects of dienogest on macrophage and natural killer cells in adenomyosis: a randomized controlled study. Int J Fertil Steril. 2018;11(4):279-286. DOI: 10.22074/ijfs.2018.5137
- 59.Yang F, Li H, Qi X, Bian C. Post-hysterectomy rare collision vulva tumor with long-term human papilloma virus infection composed of squamous cell carcinoma of the labia major and adenosquamous carcinoma of bartholin gland: A case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(39):e17043. DOI: 10.1097/MD.00000000000017043
- 60.Thompson AB, Flowers LC Human papillomavirus (HPV). In: Hussen S. (eds). Sexually transmitted infections in adolescence and young adulthood. Springer, Cham, 2020:279-297. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-20491-4>
- 61.Zhulkevych IV, Kryvokulskyi BD Personalization in oncology: individual approach to the prevention of thromboembolic complications during hysterectomy. Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine. 2018;4:11-18. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.4.9875>.
- 62.Yuksel S, Bektas S, Salman S. Adenoid basal carcinoma combined with invasive squamous cell carcinoma of uterine cervix: A case report of a 37-year-



- old woman and literature review. *Diagn. Cytopathol.* 2019;47(10):1051-1054.
DOI: 10.1002/dc.24258
63. Rintala M, Vahlberg T, Salo T., Rautava J. Proliferative verrucous leukoplakia and its tumor markers: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2019;41(5):1499-1507. DOI: 10.1002/hed.25569
64. Vargas MV, Huang K, Norwitz E, Miller D, Zelop C, Keefe D. Endometriosis and adenomyosis. evidence-based obstetrics and gynecology. John Wiley & Sons, Ltd. 2019;8:75–87. <https://doi.org/10.1002/9781119072980.ch8>
65. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Front. Immunol.* 2018;9:208. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00208
66. Громова О.Л., Потапов В.О., Хасхачих Д.А., Гапонова О.В. Рецепторний статус ендометрія при гіперпластичних процесах у жінок пременопаузального віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.* 2021;XI(1):33-38. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5>
67. Garzon S, Uccella S, Zorzato PC, Bosco M, Franchi MP, Student V, Mariani A. Fertility-sparing management for endometrial cancer: review of the literature. *Minerva Med.* 2021;112(1):55-69. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.07072-X
68. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol.* 2000a;76:287-290. DOI: 10.1006/gyno.1999.5580
69. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R World Health Organisation Classification of tumors of female reproductive organs, 4th edn. Lyon France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Female-Reproductive-Organs-2014>



- 70.Маркін Л.Б., Сегедій Л.І. Ефективність лікування безпліддя методом запліднення in vitro за наявності хронічного ендометриту. Lviv clinical bulletin. 2020; 1(29): 8-12.
https://www.researchgate.net/publication/340625755_Effectiveness_of_in_Vitro_Fertilization_Treatment_in_the_Presence_of_Chronic_Endometritis/fulltext/5ea7a04b92851c1a907656ac/Effectiveness-of-in-Vitro-Fertilization-Treatment-in-the-Presence-of-Chronic-Endometritis.pdf
- 71.Потапов В.А. Мультицелісний підходи до лікування фіброзно-кістозної мастопатії і профілактики раку молочної залози. Здоров'я жінки. 2016; 1(107):18-29. doi 10.15574/HW.2016.107.18
- 72.Zhang L, Huang Y, Feng Z, Wang X, Li H, Song F, Liu L, Li J, Zheng H, Wang P, Song F, Chen K. Comparison of breast cancer risk factors among molecular subtypes: A case-only study. Cancer Med. 2019;8(4):1882-1892. DOI: 10.1002/cam4.2012
- 73.Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Предменструальный синдром и доброкачественные дисплазии грудных желез: реалии и перспективы. Здоровье женщины. 2011; 1(57):71–75. zj_01_2011_web.pdf
- 74.Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. Oncologist. 2006;11(5):435-49. DOI: 10.1634/theoncologist.11-5-435
- 75.Brogi E, Krystel-Whittemore M. Papillary neoplasms of the breast including upgrade rates and management of intraductal papilloma without atypia diagnosed at core needle biopsy. Mod Pathol. 2021;34(Suppl 1):78-93. DOI: 10.1038/s41379-020-00706-5
- 76.Резніченко Г.І., Резніченко Н.Ю. Пошук шляхів до менопаузальної гормональної терапії та корекції бактеріального вагінозу на фоні клімактеричного синдрому. Репродуктивна ендокринологія. 2021;2 (58):73–78.
http://irbis.bsmu.edu.ua/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&C21COM=



S&I21DBN=MEDLIBP&P21DBN=MEDLIBP&S21FMT=fullwebr&S21ALL
 =%3C.%3EII=%D0%A0%D0%A36%2F2021%2F2%3C.%3E&Z21ID=&S21S
 RW=&S21SRD=&S21STN=1&S21REF=3&S21CNR=20

- 77.Erickson LA, Chen B. Fibroadenoma of the breast. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(11):2573-2574. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.040
- 78.Li Y, Song Y, Lang R, Shi L, Gao S, Liu H, Wang P. Retrospective study of malignant phyllodes tumors of the breast: Younger age, prior fibroadenoma surgery, malignant heterologous elements and surgical margins may predict recurrence. *Breast.* 2021;57:62-70. DOI: 10.1016/j.breast.2021.03.001
- 79.Yin Lee JP, Thomas AJ, Lum SK, Shamsudin NH, Hii LW, Mai CW, Wong SF, Leong CO. Gene expression profiling of giant fibroadenomas of the breast. *Surg Oncol.* 2021;37:101536. DOI: 10.1016/j.suronc.2021.101536
- 80.Chang HY, Koh VCY, Md Nasir ND, Ng CCY, Guan P, Thike AA, Teh BT, Tan PH. MED12, TERT and RARA in fibroepithelial tumours of the breast. *J Clin Pathol.* 2020;73(1):51-56. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-206208
- 81.Shanmugasiva VV, Ramli Hamid MT, Fadzli F, Shaleen Kaur KS, Abd Rahman N, Rahmat K. Myofibroblastoma of the breast. *Malays J Pathol.* 2018;40(3):349-353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580368/>
- 82.Mimoun C, Zeller A, Seror J, Majoulet L, Marchand E, Mezzadri M, Cherel P, Place V, Cornelis F, Benifla JL, Rouzier R. A pre-operative score to discriminate fibroepithelial lesions of the breast: phyllode tumor or fibroadenoma? *Anticancer Res.* 2020;40(2):1095-1100.
DOI : 10.21873/anticancer.14048
- 83.Mylvaganam S, Toro C, Frank L, Vestey S, Thrush S. Phylloides tumours of the breast: best practice for follow-up. *Updates Surg.* 2015;67(1):91-5. DOI: 10.1007/s13304-015-0278-3
- 84.Gromova O.L., Potapov V.O., Khaskhachykh D.A., Finkova O.P., Gaponova O.V., Kukina G.O., Penner KV. Epigenetic profile of endometrial proliferation



in the different morphotypes of endometrial hyperplasia. *Reproductive Endocrinology*. 2021; 57: 68-78.

DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.68-78>

85.Kunicki M, Smolarczyk R. Polycystic ovary syndrome and fibrocystic breast disease: an updated review. *Horm Metab Res*. 2021;53(4):219-224. DOI: 10.1055/a-1392-0938

86.Suvannarerg V, Claimon T, Sitthinamsuwan P, Thiravit S, Muangsomboon K, Korpraphong P. Clinical, mammographic, and ultrasonographic characteristics of diabetic mastopathy: A case series. *Clin Imaging*. 2019;53:204-209. DOI: 10.1016/j.clinimag.2018.11.002

87.Kerekes D, Visscher DW, Hoskin TL, Radisky DC, Brahmabhatt RD, Pena A, Frost MH, Arshad M, Stallings-Mann M, Winham SJ, Murphy L, Denison L, Carter JM, Knutson KL, Degnim AC. CD56+ immune cell infiltration and MICA are decreased in breast lobules with fibrocystic changes. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):649-658. doi: 10.1007/s10549-017-4558-0

88.Li AM, Erickson LA. Diabetic mastopathy. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(9):1334-1335. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.07.005

89.Gunduz Y, Tatli L, Kara RO, Cakar GC, Akdemir N, Dilek FH. Diabetic fibrous mastopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24 Suppl 1:S2-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24717992/>

90.Balaban S, Lee LS, Varney B, Aishah A, Gao Q, Shearer RF, Saunders DN, Grewal T, Hoy AJ. Heterogeneity of fatty acid metabolism in breast cancer cells underlies differential sensitivity to palmitate-induced apoptosis. *Mol Oncol*. 2018;12(9):1623-1638. DOI: 10.1002/1878-0261.12368

91.Dubois V, Jardé T, Delort L, Billard H, Bernard-Gallon D, Berger E, Geloën A, Vasson MP, Caldefie-Chezet F. Leptin induces a proliferative response in breast cancer cells but not in normal breast cells. *Nutr Cancer*. 2014;66(4):645-55. DOI: 10.1080/01635581.2014.894104



- 92.Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen receptor-positive breast cancer: exploiting signaling pathways implicated in endocrine resistance. *Oncologist*. 2018;23(5):528-539. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0423
- 93.Vaziri-Gohar A, Zheng Y, Houston KD. IGF-1 receptor modulates FoxO1-mediated tamoxifen response in breast cancer cells. *Mol Cancer Res*. 2017;15(4):489-497. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0176
- 94.Raval A, Trivedi S. Breast cancer: Role of IGF-1 and IGFBP-3 expression in prognostication. *Indian J Exp Biol*. 2016;54(10):619-629. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30084561/>
- 95.Kruger DT, Alexi X, Opdam M, Schuurman K, Voorwerk L, Sanders J, van der Noort V, Boven E, Zwart W, Linn SC. IGF-1R pathway activation as putative biomarker for linsitinib therapy to revert tamoxifen resistance in ER-positive breast cancer. *Int J Cancer*. 2020;146(8):2348-2359. DOI: 10.1002/ijc.32668
- 96.Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97. DOI: 10.1038/nri2921
- 97.Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, Inflammation, and Cancer. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:421-49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044359
- 98.Ma Y, Ren Y, Dai ZJ, Wu CJ, Ji YH, Xu J. IL-6, IL-8 and TNF-alpha levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(3):421-426. DOI: 10.17219/acem/62120
- 99.Plaks V, Kong N, Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell*. 2015;16(3):225-38. DOI: 10.1016/j.stem.2015.02.015
100. Chen F, Chen J, Yang L, Liu J, Zhang X, Zhang Y, Tu Q, Yin D, Lin D, Wong PP, Huang D, Xing Y, Zhao J, Li M, Liu Q, Su F, Su S, Song E. Extracellular vesicle-packaged HIF-1alpha-stabilizing lncRNA from tumour-



- associated macrophages regulates aerobic glycolysis of breast cancer cells. *Nat Cell Biol.* 2019;21(4):498-510. doi: 10.1038/s41556-019-0299-0
101. Scheel C, Eaton EN, Li SH, Chaffer CL, Reinhardt F, Kah KJ, Bell G, Guo W, Rubin J, Richardson AL, Weinberg RA. Paracrine and autocrine signals induce and maintain mesenchymal and stem cell states in the breast. *Cell.* 2011;145(6):926-40. DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.029
102. Aalders KC, Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso F. Anti-angiogenic treatment in breast cancer: Facts, successes, failures and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2017;53:98-110. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.12.009
103. Incio J, Ligibel JA, McManus DT, Suboj P, Jung K, Kawaguchi K, Pinter M, Babykutty S, Chin SM, Vardam TD, Huang Y, Rahbari NN, Roberge S, Wang D, Gomes-Santos IL, Puchner SB, Schlett CL, Hoffmman U, Ancukiewicz M, Tolaney SM, Krop IE, Duda DG, Boucher Y, Fukumura D, Jain RK. Obesity promotes resistance to anti-VEGF therapy in breast cancer by up-regulating IL-6 and potentially FGF-2. *Sci Transl Med.* 2018;10(432):eaag0945. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag0945
104. Zhang F, Liu S. Mechanistic insights of adipocyte metabolism in regulating breast cancer progression. *Pharmacol Res.* 2020;155:104741. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104741
105. Leslie KK, Thiel KW, Goodheart MJ, De Geest K, Jia Y, Yang S. Endometrial cancer. *Obs. Gynecol. Clin. North. Am.* 2012; 39: 255-268. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.04.001
106. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 2053-2064. DOI: 10.1056/NEJMr1514010
107. Gatus S, Cuevas D, Fernandez C, Roman-Canal B, Adamoli V, Piulats JM, Eritja N, Martin-Satue M, Moreno-Bueno G, Matias-Guiu X. Tumor heterogeneity in endometrial carcinoma: practical consequences. *Pathobiology.* 2018; 85:35-40. DOI: 10.1159/000475529



108. Derbyshire AE, Allen JL, Gittins M, Lakhiani B, Bolton J, Shaw J, Pemberton PW, Needham M, MacKintosh ML, Edmondson RJ, Kitchener HC, Crosbie EJ. PROgesterone therapy for endometrial cancer prevention in obese women (PROTEC) trial: a feasibility study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021;14(2):263-274. <https://doi.org/10.1158/1940-6207>.
109. Mahecha AM, Wang H. The influence of vascular endothelial growth factor-A and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer. *Onco. Targets*. 2017;10:4617-4624. doi: 10.2147/OTT.S132558.
110. Habeeb O, Goodglick L, Soslow RA, Rao RG, Gordon LK, Schirripa O, Horvath S, Braun J, Seligson DB, Wadehra M. Epithelial membrane protein-2 expression is an early predictor of endometrial cancer development. *Cancer*. 2010;116:4718-4726. doi:<https://doi.org/10.1167/iov.18-24345>.
111. Gordon LK, Kiyohara M, Fu M, Braun J, Dhawan P, Chan A, Goodglick L, Wadehra M. EMP2 regulates angiogenesis in endometrial cancer cells through induction of VEGF. *Oncogene*. 2013;32:5369-5376. doi: 10.1038/onc.2012.622.
112. Paprocka M, Kieda C, Kantor A, Bielawska-Pohl A, Dus D, Czekanski A, Heimrath J. Increased endothelial progenitor cell number in early stage of endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2017;27:947-952. doi: 10.3390/ijms19082311.
113. Шаповал Ю.С. Експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів у стромі ендометрія жінок з різними видами гіперплазії ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022;7;3(37):206-211. DOI: 10.26693/jmbs07.03.206
114. Zhang J, Song H, Lu Y, Chen H, Jiang S, Li L. Effects of estradiol on VEGF and bFGF by Akt in endometrial cancer cells are mediated through the NF-



- kappaB pathway. *Oncol. Rep.* 2016;36:705-714. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4888>.
115. Bruno V, Corrado G, Baci D, Chiofalo B, Carosi MA, Ronchetti L, Piccione E, Albini A, Noonan DM, Piaggio G, Vizza E. Endometrial cancer immune escape mechanisms: let us learn from the fetal-maternal interface. *Front Oncol.* 2020;10:156. DOI: 10.3389/fonc.2020.00156.
116. Бенюк В.О., Гінзбург В.Г., Говсєєв Д.О., Олешко В.Ф., Ковалюк Т.В., Кравченко Ю.В., Лучко А.С. Нові підходи до профілактики рецидивів гіперплазії ендометрія в жінок у пременопаузі. *Репродуктивна Ендокринологія.* 2021;2(58):55-62. <https://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.63-72>.
117. Cheng H, Wang Z, Fu L, Xu T. Macrophage polarization in the development and progression of ovarian cancers: an overview. *Front. Oncol.* 2019;9:421. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00421>.
118. Xiao L, He Y, Peng F, Yang J, Yuan C. Endometrial cancer cells promote M2-like macrophage polarization by delivering exosomal miRNA-21 under hypoxia condition. *J. Immunol. Res.* 2020;2020: 9731049. DOI: 10.1155/2020/9731049.
119. Degos C, Heinemann M, Barrou J, Boucherit N, Lambaudie E, Savina A, Gorvel L, Olive D. Endometrial tumor microenvironment alters human NK cell recruitment, and resident NK cell phenotype and function. *Front. Immunol.* 2019;10:877. doi: 10.3389/fimmu.2019.00877.
120. Patel MV, Shen Z, Rodriguez-Garcia M, Usherwood EJ, Tafe LJ, Wira CR. Endometrial cancer suppresses CD8⁺ T cell-mediated cytotoxicity in postmenopausal women. *Front. Immunol.* 2021;12:657326. doi: 10.3389/fimmu.
121. Risson E, Nobre AR, Maguer-Satta V, Aguirre-Ghiso JA. The current paradigm and challenges ahead for the dormancy of disseminated tumor cells. *Nat. Cancer.* 2020;1:672-680. DOI: 10.1038/s43018-020-0088-5.



122. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94 Suppl 161:8-16. doi: 10.1111/aogs.12771.
123. Sletten ET, Arnes M, Lyså LM, Larsen M, Ørbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2019;126(7):936-943. DOI: 10.1111/1471-0528.15579.
124. Brisken C. Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(6):385-96. DOI: 10.1038/nrc3518.
125. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev.* 2013;34(1):130-62. DOI: 10.1210/er.2012-1043.
126. Бенюк В., Курочка В., Нікі А.А., Кравченко Ю. Клінічна характеристика жінок з гіперплазією ендометрія на тлі дисфункції щитоподібної залози. *Репродуктивне здоров'я жінки.* 2022;5:68-72. <https://doi.org/10.3084/2708-8731.5.2022.265476>.
127. Sampayo R, Recouvreux S, Simian M. The hyperplastic phenotype in PR-A and PR-B transgenic mice: lessons on the role of estrogen and progesterone receptors in the mouse mammary gland and breast cancer. *Vitam Horm.* 2013;93:185-201. doi: 10.1016/B978-0-12-416673-8.00012-5.
128. Daniel AR, Gaviglio AL, Knutson TP, Ostrander JH, D'Assoro AB, Ravindranathan P, Peng Y, Raj GV, Yee D, Lange CA. Progesterone receptor-B enhances estrogen responsiveness of breast cancer cells via scaffolding PELP1- and estrogen receptor-containing transcription complexes. *Oncogene.* 2015;34(4):506-15. DOI: 10.1038/onc.2013.579
129. Siersbæk R, Kumar S, Carroll JS. Signaling pathways and steroid receptors modulating estrogen receptor α function in breast cancer. *Genes Dev.* 2018;32(17-18):1141-1154. DOI: 10.1101/gad.316646.118.



130. Franco HL, Nagari A, Kraus WL. TNF α signaling exposes latent estrogen receptor binding sites to alter the breast cancer cell transcriptome. *Mol Cell*. 2015;58: 21-34. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.02.001.
131. Hah N, Murakami S, Nagari A, Danko CG, Kraus WL. Enhancer transcripts mark active estrogen receptor binding sites. *Genome Res*. 2013;23(8):1210-23. DOI: 10.1101/gr.152306.112.
132. Li W, Notani D, Ma Q, Tanasa B, Nunez E, Chen AY, Merkurjev D, Zhang J, Ohgi K, Song X, Oh S, Kim HS, Glass CK, Rosenfeld MG. Functional roles of enhancer RNAs for oestrogen-dependent transcriptional activation. *Nature*. 2013;498(7455):516-20. doi: 10.1038/nature12210.
133. Маркін Л.Б., Дорошенко-Кравчик М.В., Яценко Л.М. Впровадження еластографії для діагностики гіперпластичних процесів у гінекології. . Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:104-109. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12364>.
134. Arjunan A, Nilavu J, Thiriveni-Balajji GS, Praba V. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in cyclical endometrium and in endometrial hyperplasia – an analysis. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016;15(4):43-49. <https://doi.org/10.1007/s12663-015-0766-5>.
135. Guşet G, Costi S, Lazăr E, Dema A, Cornianu M, Vernic C, Păiuşan L. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and assessment of microvascular density with CD34 as prognostic markers for endometrial carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51(4):677-82. doi: 10.1016/j.ygyno12.016.
136. Yang YF, Liao YY, Liu XL, Su SG, Li LZ, Peng NF. Prognostic factors of regression and relapse of complex atypical hyperplasia and well-differentiated endometrioid carcinoma with conservative treatment. *Gynecol Oncol*. 2015;139(3):419-23. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.10.015.
137. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for



- endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(4):266.e1-12. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.011.
138. Orbo A, Vereide A, Arnes M, Pettersen I, Straume B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG*. 2014;121(4):477-86. DOI: 10.1111/1471-0528.12499.
139. Li M, Song JL, Zhao Y, Wu SL, Liu HB, Tang R, Yan L. Fertility outcomes in infertile women with complex hyperplasia or complex atypical hyperplasia who received progestin therapy and in vitro fertilization. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18(11):1022-1025. DOI: 10.1631/jzus.B1600523.
140. Gibson DA, Saunders PTK. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues – a role for estrogen receptors and estrogen related receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;348:361-372. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2140>.
141. Diep CH, Ahrendt H, Lange CA. Progesterone induces progesterone receptor gene (PGR) expression via rapid activation of protein kinase pathways required for cooperative estrogen receptor alpha (ER) and progesterone receptor (PR) genomic action at ER/PR target genes. *Steroids*. 2016;114:48–58. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.09.004.
142. Tangen IL, Werner HMJ, Berg A, Halle MK, Kusonmano K, Trovik J, Hoivik EA, Mills GB, Krakstad C, Salvesen HB. Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions. *Eur J Cancer*. 2014;50:3003–3010. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.09.003.
143. Громова О.Л., Потапов В.О., Хасхачих Д.А., Гапонова О.В., Кукіна Г.О. Рецепторний статус ендометрія при гіперпластичних процесах у жінок перименопаузального віку. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021;XI(1(39)):33-38 DOI: 10.2406/2413-4260.XI.1.39.2021.5.



144. Munro MG, Dickersin K, Clark MA, Langenberg P, Scherer RW, Frick KD; Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding Group. The Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality-sponsored randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding. *Menopause*. 2011 Apr;18(4):445-52. DOI:10.1097/gme.0b013e31820786f1.
145. Horowitz N, Matulonis UA. New biologic agents for the treatment of gynecologic cancers. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(1):133-56. doi:10.1016/j.hoc.2011.11.002.
146. Sahoo SS, Tanwar PS. VEGF-mTOR signaling links obesity and endometrial cancer. *Oncoscience*. 2018;5(5-6):150-151. DOI:10.18632/oncoscience.430.
147. Eritja N, Navaridas R, Ruiz-Mitjana A, Vidal-Sabanés M, Egea J, Encinas M, Matias-Guiu X, Dolcet X. Endometrial PTEN deficiency leads to SMAD2/3 nuclear translocation. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4990. DOI:10.3390/cancers13194990.
148. Meng N, Yang Q, He Y, Gu WW, Gu Y, Zhen XX, Wang J, Zhang X, Sun ZG, Wang J. Decreased NDRG1 expression is associated with pregnancy loss in mice and attenuates the in vitro decidualization of endometrial stromal cells. *Mol Reprod Dev*. 2019;86(9):1210-1223. DOI: 10.1002/mrd.23238.
149. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Mascolo M, Insabato L, Mollo A, De Placido G, Zullo F. PAX2 in endometrial carcinogenesis and in differential diagnosis of endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(3):287-299. doi: 10.1111/aogs.13512.
150. Oplawski M, Dziobek K, Zmarzły N, Grabarek BO, Kielbasiński R, Kieszkowski P, Januszyk P, Talkowski K, Schweizer M, Kras P, Plewka A, Boroń D. Variances in the level of COX-2 and iNOS in different grades of



571821163498683

- endometrial cancer. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(1):52-59. <https://doi.org/10.2174/1389201020666190918104105>.
151. Faloppa CC, Baiocchi G, Cunha IW, Fregnani JH, Osorio CA, Fukazawa EM, Kumagai LY, Badiglian-Filho L, Pinto GL, Soares FA. NF- κ B and COX-2 expression in nonmalignant endometrial lesions and cancer. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(2):196-203. DOI: 10.1309/AJCPV7U7PGHOWEQG.
152. Хасхачих Д., Потапов В., Пославська О., Перегуля І. Дослідження імуногістохімічних маркерів при рецидиві гіперплазії ендометрія без атиpii у жінок репродуктивного віку після лікування прогестінами. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/cancers6042296>.
153. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA.* 2014;311:1327-1335. doi: 10.1001/jama.2014.1398.
154. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA.* 2014;311:2499-2507. DOI: 10.1001/jama.2014.6095.
155. Svahn TM, Houssami N, Sechopoulos I, Mattsson S. Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full-field digital mammography. *Breast.* 2015;24:93-99. DOI: 10.1016/j.breast.2014.12.002.
156. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol.* 2013;10:11-14. doi: 10.1016/j.jacr.2012.09.036.
157. Bennett NC, Farah CS. Next-generation sequencing in clinical oncology: next steps towards clinical validation. *Cancers (Basel).* 2014;6:2296–2312. <https://doi.org/10.3390/cancers6042296>.



158. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *J Nucl Med.* 2016;57 Suppl 1:9S-16S. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.157834>.
159. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
160. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012;125:477-82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.
161. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol.* 2007;25:2798-803. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8344.
162. Patel MV, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Wira CR. Medroxyprogesterone acetate inhibits wound closure of human endometrial epithelial cells and stromal fibroblasts in vitro. *Sci Rep.* 2021;11(1):23246. DOI: 10.1038/s41598-021-02681-6.
163. Yang BY, Gulinazi Y, Du Y, Ning CC, Cheng YL, Shan WW, Luo XZ, Zhang HW, Zhu Q, Ma FH, Liu J, Sun L, Yu M, Guan J, Chen XJ. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2020;127(7):848-857. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16108>.
164. Abu Hashim H, Zayed A, Ghayaty E, El Rakhawy M. LNG-IUD treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in perimenopausal women: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol.* 2013;24:128-34. doi: 10.3802/jgo.2013.24.2.128.



165. Gong Z, Chandler K, Webster S, Kerley R, Buist S, McCort-Tipton M. Simple and rapid determination of norethindrone in human plasma by supported liquid extraction and ultra performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Talanta*. 2012;91:77-82. DOI: 10.1016/j.talanta.2012.01.019.
166. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):CD000402. DOI: 10.1002/14651858.CD000402.pub4.
167. Upson K, Allison KH, Reed SD, Jordan CD, Newton KM, Swisher EM, et al. Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:36.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.05.012>
168. Камінський В.В., Татарчук Т.Ф., Гладчук І.З., Мюллер М. Сучасні підходи до хірургічного та постхірургічного медикаментозного ведення пацієнток із ендометріозом. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017; 2: 8-14. http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2017_2_3.
169. Granese R, Bitto A, Polito F, Triolo O, Giordano D, Santamaria A, et al. Genistein reduces angiogenesis and apoptosis in women with endometrial hyperplasia. *Botanics*. 2015;5:27-32. DOI: 10.2147/BTAT.S67368.
170. Pernicova I, Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:143-56. doi: 10.1038/nrendo.2013.256.
171. Shao R, Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H. Direct effects of metformin in the endometrium: a hypothetical mechanism for the treatment of women with PCOS and endometrial carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33:41. DOI: 10.1186/1756-9966-33-41 .



172. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol.* 2012;48:R31-43. doi: 10.1530/JME-12-0007.
173. Ko EM, Walter P, Jackson A, Clark L, Franasiak J, Bolac C, et al. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132:438-42. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4334-5>.
174. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, Moadel A, Kaur G, Frimer M, et al. Metformin use and endometrial cancer survival. *Gynecol Oncol.* 2014;132:236-40. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.026.
175. Xie Y, Wang YL, Yu L, Hu Q, Ji L, Zhang Y, et al. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;126:113-20. https://doi.org/10.1007/978-981-15-5317-2_3.
176. Erdemoglu E, Güney M, Giray SG, Take G, Mungan T. Effects of metformin on mammalian target of rapamycin in a mouse model of endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:195-9. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318251a076.
177. Tas M, Kutuk MS, Serin IS, Ozgun MT, Oner G, Ozturk F. Comparison of antiproliferative effects of metformine and progesterone on estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:311-4. <https://doi.org/10.3802/jgo.2013.27.e8>.
178. Khan KN, Fujishita A, Muto H, Masumoto H, Ogawa K, Koshiba A, Mori T, Itoh K, Teramukai S, Matsuda K, Nakashima M, Kitawaki J. Levofloxacin or gonadotropin releasing hormone agonist treatment decreases intrauterine microbial colonization in human endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;264:103-116. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.07.014.
179. Zhou H, Cao D, Yang J, Shen K, Lang J. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a levonorgestrel-releasing intrauterine system or letrozole for fertility-preserving treatment of endometrial carcinoma and



- complex atypical hyperplasia in young women. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jul;27(6):1178-1182. doi: 10.1097/IGC .
180. Бенюк В.О., Ярмач В.С., Друпш Ю.Г., Ковалюк Т.В. Результати лікування хворих з поліпами ендометрія прт застосуванні диференційованого підходу. *Здоровье женщины*. 2020; 2(148):56-59. doi: 10.155774/HW.2020.148.56 .
181. Геряк С.М. Протирецидивна терапія при запальних процесах шийки матки та піхви у жінокрепродуктивного віку. *Здоровье женщины*. 2013; 9 (85): 157-161. <http://78.27.236.128/cgi-bin>.
182. Воробйова Л.І., Дунаєвська В.В., Гончарук І.В. Клінічний досвід застосування вагінальних супозиторіїв Ревітакса після електрохірургічного лікування патології шийки матки. *Здоровье женщины*. 2014; 8(94): 96-98. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2014_8_24.
183. Sirimusika N, Peeyananjarassri K, Suphasynth Y, Wootipoom V, Kanjanapradit K, Geater A. Management and clinical outcomes of endometrial hyperplasia during a 13-year period in Songklanagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2014;97:260-6. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>.
184. Vilos GA, Oraif A, Vilos AG, Ettler H, Edris F, Abu-Rafea B. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:66-77. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.07.009.
185. Макаrchук О.М., Абдулрахман Абдулбасет Мослем Комплексне лікування міоми матки у жінок з метаболічними розладами у репродуктивний період. *Здоров'я жінки*. 2016; 7(113): 135-137. DOI 10.15574/HW.2016.113.11.
186. Луценко Н.С., Олейник Н.С., Руденко Д.Ю., Островский К.В., Яремчук О.Н., Нордио Е.Г. Эмболизация маточных артерий: новые технологии в лечении миомы матки. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;6(62):134-136. <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/76655>.



187. Fatima I, Chandra V, Saxena R, Manohar M, Sanghani Y, Hajela K, et al. 2,3-Diaryl-2H-1-benzopyran derivatives interfere with classical and non-classical estrogen receptor signaling pathways, inhibit Akt activation and induce apoptosis in human endometrial cancer cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;348:198-210. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8>.
188. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014;6:95-114. DOI: 10.2147/IJWH.S51083.
189. Seo EJ, Sugimoto Y, Greten HJ, Efferth T. Repurposing of bromocriptine for cancer therapy. *Front Pharmacol.* 2018;9:1030. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01030>.
190. Franceschini G, Di Leone A, D'Archì S, Masetti R. Oral contraceptives and breast cancer risk: An overestimated risk? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;147:102876. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102876.
191. Кравченко Е. В. Особенности патогенеза и лечения дисгормональных дисплазий грудных желез у женщин раннего репродуктивного возраста. *Здоровье женщины.* 2019;10(146): 72-76. DOI 10.15574/HW.2019.146.69.
192. Резніченко Г.І., Резніченко Н.Ю., Потєбня В.Ю. Лікування дисгормональних дисплазій грудних залоз. *Здоровье женщины.* 2016;3: 93-98. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2016_3_22.
193. Пирогова В.І., Шурпак С.О., Ошуркевич О.О. Терапія репродуктивних порушень з позицій подолання оксидативного стресу. *Здоровье женщины.* 2018; 10(136): 26-29. doi 10.15574/HW.2018.136.26
194. Корнацька А.Г., Дубенко О.Д. Фітоселективна терапія у жінок з безплідністю та доброякісними захворюваннями молочних залоз на етапах реабілітації репродуктивної функції. *Здоровье женщины.* 2012; 6(72): 218-221. <https://ouci.dntb.gov.ua>.



195. Кондратюк В.К., Нарольська А.І., Горбань Н.Є., Чубей Г.В. Оптимізація тактики лікування жінок репродуктивного віку з диспластичними ураженнями епітелію шийки матки та аденоміозом. *Reproductive Endocrinology*. 2016;3(29):54-59. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.31.54-59>
196. Engin A. Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:571-606. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_25.
197. Li JY, Li YY, Jin W, Yang Q, Shao ZM, Tian XS. ABT-737 reverses the acquired radioresistance of breast cancer cells by targeting Bcl-2 and Bcl-xL. *J Exp Clin Cancer Res*. 2012;31(1):102. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02450-0](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02450-0)
198. Klifto KM, Elhelali A, Payne RM, Cooney CM, Manahan MA, Rosson GD. Perioperative systemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in women undergoing breast surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD013290. DOI: 10.1074/jbc.TM118.006295
199. Smith WL, Malkowski MG. Interactions of fatty acids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and coxibs with the catalytic and allosteric subunits of cyclooxygenases-1 and -2. *J Biol Chem*. 2019;294(5):1697-1705. DOI: 10.1074/jbc.TM118.006295.
200. Scott SM, Brown M, Come SE. Emerging data on the efficacy and safety of fulvestrant, a unique antiestrogen therapy for advanced breast cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:819-26. doi: 10.1517/14740338.2011.562187. 56.
201. Guo Y, Chen Y, Liu LB, Chang KK, Li H, Li MQ, et al. IL-22 in the endometriotic milieu promotes the proliferation of endometrial stromal cells via stimulating the secretion of CCL2 and IL-8. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6:2011-20. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-53577-76>.
202. Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF hormonal network in endometrial cancer: functions, regulation, and targeting approaches. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:76. DOI: 10.3389/fendo.2014.00065.



203. Yu HC, Lin CY, Chang WC, Shen BJ, Chang WP, Chuang CM, et al. Increased association between endometriosis and endometrial cancer: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:447-52. doi: 10.1097/IGC.0000000000000384.
204. Bershteĭn LM, Maksimov SIa, Danilova MA, Gershfel'd ED, Boiarkina MP, Khadzhimba AS, et al. Effectiveness of aromatase inhibitors in comparison with metformin for neoadjuvant treatment in patients with endometrial cancer. *Vopr Onkol* 2011;57:737-41. doi: 10.1111/j.1524-4741.2007.00440.x.
205. Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Mar;152(3):345-350. DOI: 10.1002/ijgo.13468.
206. Tabatabaie A, Karimi Zarchi M, Dehghani-Tafti M, Miratashi-Yazdi A, Teimoori S, Dehghani A. Comparing letrozole with medroxyprogesterone acetate (MPA) as hormonal therapy for simple endometrial hyperplasia without atypia in adult and middle-aged women. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34:552-5. DOI: 10.12892/ejgo340101.
207. El-shamy M, Gibreel A, Refai E, Sadek E, Ragab A. Aromatase inhibitor «letrozole» versus progestin «norethisterone» in women with simple endometrial hyperplasia without atypia: a prospective cohort trial. *Middle East Fertil Soc J.* 2012;17:111-5. DOI <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2012.07.006>.
208. Agorastos T, Vaitsi V, Pantazis K, Efstathiadis E, Vavilis D, Bontis JN. Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;118(2):239-40. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2016.4.12>.
209. Cook J, Caudell C, Cai B, Lane-Cordova AD, Lenard M, Beste M, Montaguefarwell E. Perception of body mass index and health issues related to



- overweight/obesity in an outpatient women's clinic. *Women Health*. 2021;61(2):171-177. <https://doi.org/10.1080/03630242.2021.2010307>© 2021.
210. Wong YJ, Gold EB, Johnson WO, Lee JS. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(1):123-130. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3285>.
211. Pérez Pérez M, Umbría-Jiménez S, Rodríguez-Zarco E, Vallejo-Benítez AM, Navarro-Bustos G, Ríos-Martín JJ, García-Escudero A. Mitotic count: A need for standardization. *Rev Esp Patol*. 2021;54(1):4-7. DOI: 10.1016/j.patol.2020.06.011.
212. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2012;15(1):44-9. DOI: 10.1007/s11102-011-0347-7.
213. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depesr DB, Lippi UG. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(3):300-3. DOI: 10.1016/j.jmig.2006.10.016.
214. Mazanova AO, Shymanskyi IO, Velyky M. Development and validation of immunoenzyme test-system for determination of 25-hydroxyvitamin D in blood serum, *Biotechnol. ACTA*. 2016;9(2):28-36. <https://doi.org/10.15407/biotech9.02.028>.
215. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*. 1965; 2(3): 235-254. DOI: 10.1016/0019-2791(65)90004-2.
216. Вінницька О.А. Молекулярно-генетичні механізми розвитку гострої лімфобластної лейкемії у дітей та їх корекція аліс bfm 2009 цитостатичною терапією. *World Science*. 2021;1(62), DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30012021/7400.



217. Корниенко С.М. Факторы риска рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста. Репродуктивна Ендокринологія. 2017;2 (34): 28-31. doi: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2017.34.28-31>.
218. Shapoval Yu.S. State of cellular and humoral systemic immunity in women of reproductive age under the development of proliferative processes in the endometry of the uterus and breast glands. Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2022;3(48):21-26. DOI: 10.15587/2519-4798.2022.257621.
219. Андреева О.М., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин і молочні залози: норма та патологія. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2016; 1(92) <https://health-ua.com/article/6008-prolaktin--molochn-zalozi-norma-ta-patologiya>



571821163498683

ДОДАТОК А1

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної
роботи
Світлана КОТЮЖИНСЬКА
«28» 06 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження.** «Гормональний дисбаланс гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з гіперплазією ендометрію та доброякісним новоутворенням молочних залоз»
- 2. Установа – розробник.** ЗДМФУ, кафедра акушерства та гінекології очний аспірант кафедри Шаповал Ю. С., 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26.
- 3. Джерело інформації** – стаття у журналі «Вісник проблем біології і медицини». – 2022.- Вип. 2, том 1 (164), - С.264-275.
- 4. Строки впровадження.** 2023 – 2024 роки.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження** – Одеський національний медичний університет.
- 6. Форми впровадження:** в освітній процес кафедри акушерства та гінекології.
- 7. Зауваження, додатки.** Матеріали, що подані авторкою, мають практичне значення для діагностики та лікування гормонального дисбалансу гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з гіперплазією ендометрію та доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

Відповідальний за впровадження:

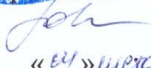
Зав. кафедри акушерства і гінекології,
д.мед.н., проф. Гладчук І.З.

« 28 » 06 2024



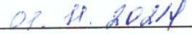
571821163498683

ДОДАТОК А2


ЗАТВЕРДЖУЮ»
проректор закладу вищої освіти БДМУ
з науково-педагогічної роботи
та міжнародних зв'язків.
професор Оксана ГОДОВАНЕЦЬ

«01» жовтня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження.** «Експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів у стромі ендометрія жінок з різними видами гіперплазії ендометрія та доброякісними утвореннями молочних залоз»
- 2. Установа - розробник.** ЗДМФУ, кафедра акушерства та гінекології, очний аспірант кафедри Шаповал Ю.С., 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26.
- 3. Джерело інформації-** стаття у журналі «Український журнал медицини, біології і спорту».- 2022.-Том 7, №3 (37).-С. 206-211.
- 4. Строки впровадження;** 08. 2022 – 11.2024 рр.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** Заклад вищої освіти Буковинський державний медичний університет.
- 6. Форма впровадження:** в наукову роботу кафедри акушерства, гінекології та перинатології.
- 7. Зауваження, додатки.** Матеріали, що подані авторкою, мають наукове та практичне значення для з'ясування ролі експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у стромі ендометрія жінок з різними видами гіперплазії ендометрія та доброякісними утвореннями молочних залоз
- 8. Відповідальний за впровадження:** зав. кафедри акушерства, гінекології та перинатології, професор Олена КРАВЧЕНКО


(дата)


(підпис)



5718211634986683

ДОДАТОК АЗ



Проректор
з науково-педагогічної (лікувально) роботи
ДВНЗ Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
проф. В.В. Погорілий
« 04 » _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** стаття «Доброякісні захворювання молочних залоз на тлі гіперпластичних процесів ендометрію»
- 2. Установа розробник:** ДВНЗ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26.
- 3. Розробник:** кафедра акушерства та гінекології ЗДМФУ, аспірант кафедри Шаповал Ю.С.
- 4. Джерело інформації:** Стаття Шаповал Ю.С. Доброякісні захворювання молочних залоз на тлі гіперпластичних процесів ендометрію / Ю.С. Шаповал «Сучасні медичні технології». - 2021. - №3. - С.52-57.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** ДВНЗ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра акушерства і гінекології №1
- 6. Результати застосування** пропозиції за період з 2022 р. по 2024 р. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри акушерства і гінекології №1 на практичних заняттях.
- 7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Використання матеріалів представлених у статті в навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо теоретичних положень та практичних підходів до діагностики та лікування доброякісних захворювань молочних залоз на тлі гіперпластичних процесів ендометрію.
- 8. Зауваження, пропозиції:** не вносилися
- 9. Затверджено** на засіданні кафедри акушерства і гінекології №1 01 листопада 2024р. (протокол № 3)

Відповідальний за впровадження
д. мед. н., професор

Завідувач кафедри акушерства і гінекології №1
д. мед. н., професор

Г.В.Чайка

Г.В.Чайка



571821163498683

ДОДАТОК А4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

перший проректор закладу вищої освіти

Полтавського державного

медичного університету



професор

В.М. Дворник

2024 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** «Гормональний дисбаланс гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з гіперплазією ендометрію та доброякісними новоутвореннями молочних залоз».
2. **Установа-розробник:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (69035 м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26), очний аспірант кафедри акушерства та гінекології Шаповал Ю.С.
3. **Джерела інформації:**
- стаття у журналі «Вісник проблем біології і медицини».-2022.-Вип.2, том 1(164).- С.264-275.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра хірургії №2 Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень 2023- вересень 2024.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри хірургії №2 в матеріалах практичних занять при вивченні теми «Захворювання молочної залози. Клініка, діагностика, лікування»
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п.3):** Матеріали, що подані авторкою, мають практичне значення для діагностики та лікування гормонального дисбалансу гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з гіперплазією ендометрію та доброякісними утвореннями молочних залоз.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри хірургії №2, протокол № 6 від 04 листопада 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри хірургії №2 ПДМУ

д.мед.н., професор

Володимир ШЕЙКО



571821163498683

ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ОМЦРЛ» ЗОР

Н.В. Авраменко



« 05.10 » 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження.** «Гормональний дисбаланс гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з гіперплазією ендометрію та доброякісними новоутвореннями молочних залоз».
- 2. Установа – розробник.** ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», кафедра акушерства та гінекології- очна аспірантка кафедри Шаповал Ю.С. 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20.
- 3. Джерело інформації** – стаття у журналі «Вісник проблем біології і медицини.-2022.-вип.2, т.1 (164).-С. 264-275.
- 4. Строки впровадження.** 2022-2023 роки.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження** – кафедра акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО ЗДМУ.
- 6. Форми впровадження:** у лікувальну роботу КНП «ОМЦРЛ» ЗОР.
- 7. Зауваження, додатки.** Матеріали, що подані авторкою, мають практичне значення для діагностики, лікування гіперплазії ендометрію та доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

Відповідальний за впровадження

О.А. Нікіфоров



571821163498683

ДОДАТОК А6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Головний лікар

КНП «Пологовий будинок № 4» ЗМП

Ю. М. Бессарабов

25 листопада 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження.** «Гормональний дисбаланс гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з гіперплазією ендометрію та доброякісними новоутвореннями молочних залоз».
- 2. Установа – розробник.** ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», кафедра акушерства та гінекології - очна аспірантка кафедри Шаповал Ю.С. 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20.
- 3. Джерело інформації** – стаття у журналі «Вісник проблем біології і медицини» - 2022.- вип. 2, т. 1(164). – С. 264-275.
- 4. Строки впровадження.** 2022 рік.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження** – кафедра акушерства та гінекології ДЗ «ЗМАПРО МОЗ України».
- 6. Форми впровадження:** у лікувальну роботу КНП «Пологовий будинок № 4» ЗМП.
- 7. Зауваження, додатки.** Матеріали, що подані авторкою, мають практичне значення для діагностики, лікування гіперплазії ендометрію та доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

Відповідальний за впровадження – професор Г.І. Резніченко



571821163498683

ДОДАТОК А7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Перинатального
центру КНП «ЗОКДЛ» ЗОР


Кирилюк О.Д.
« 15.09 » 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження.** «Експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів у стромі жінок з різними видами гіперплазії ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз».
- 2. Установа – розробник.** ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», кафедра акушерства та гінекології- очна аспірантка кафедри Шаповал Ю.С. 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20.
- 3. Джерело інформації** – стаття у журналі «Український журнал медицини, біології та спорту» - 2022.- то 7, №3(37).- С.206-211. DOI: 10.26693/jmbs 07.03.206.
- 4. Строки впровадження.** 2022-2023 роки.
- 5.Базова установа, яка проводить впровадження** – кафедра акушерства та гінекології ЗДМУ.
- 6. Форми впровадження:** у лікувальну роботу перинатального центру КНП «ЗОКДЛ» ЗОР.
- 7. Зауваження, додатки.** Матеріали, що подані авторкою, мають практичне значення для діагностики, лікування у жінок з різними видами гіперплазії ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

Відповідальний за впровадження - *Богуславська Ц.Ю.*
Б.Б.



571821163498683

ДОДАТОК А8

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету

проф. Візір В.А.
« 14 » 01 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Гормональний дисбаланс гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з гіперплазією ендометрію та доброякісними новоутвореннями молочних залоз».
2. **Установа-розробник:** ЗДМФУ, кафедра акушерства та гінекології очний аспірант кафедри Шаповал Ю.С., 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26.
3. **Джерело інформації:** стаття у журналі «Вісник проблем біології і медицини». - 2022. - вип. 2, т. 1(164). - С. 264-275.
4. **Строки впровадження:** 2022-2024 роки.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра акушерства та гінекології ЗДМФУ.
6. **Форми впровадження:** в освітній процес кафедри акушерства та гінекології.
7. **Зауваження, додатки.** Матеріали, що подані авторкою, мають практичне і теоретичне значення для діагностики, лікування гіперплазії ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

Відповідальний за впровадження:
Зав. каф. акушерства і гінекології
д.мед.н., професор Сюсюка В.Г.

« 14 » 01 2025 р.



ДОДАТОК Б

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шаповал Ю.С. Гормональний дисбаланс гіпофізарно-яєчникової системи у жінок з гіперплазією ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022; 1(164); 2: 264-275. DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-1-164-264-275
2. Шаповал Ю.С. Експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів у стромі ендометрія жінок з різними видами гіперплазії ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022; 7; 3(37): 206-211. DOI: 10.26693/jmbs07.03.206
3. Shapoval Yu. State of cellular and humoral systemic immunity in women of reproductive age under the development of proliferative processes in the endometry of the uterus and breast glands. *Science Rise: Medical Science*. 2022; 3 (48): 21-26. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2022.257621>
4. Шаповал Ю. С. Доброякісні захворювання молочних залоз на тлі гіперпластичних процесів ендометрія. *Сучасні медичні технології*. 2021; 3: 52-57. [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.10](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.10)
5. Шаповал Ю.С. Ефективність гормонального лікування хворих з поєднаною патологією ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. *Сучасні медичні технології*. 2022; 4: 38-43. [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.7](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.7)
6. Шаповал Ю. С. Нова стратегія щодо лікування гіперпластичних процесів ендометрія з доброякісними новоутвореннями молочних залоз. The 6th International scientific and practical conference «*Current trends in scientific research development*»; 2025 Jan 16-18; BoScience Publisher, Boston, USA: 2025. p. 110-115.



571821163498683

7. Шаповал Ю. С. Особливості імунного статусу у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. The 5th International scientific and practical conference «*Science in the modern world: innovations and challenges*»; 2025 Jan 23-25, Perfect Publishing, Toronto, Canada: 2025. p. 73-80.



571821163498683

ДОДАТОК В

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Шаповал Ю. С. Нова стратегія щодо лікування гіперпластичних процесів ендометрія з доброякісними новоутвореннями молочних залоз. The 6th International scientific and practical conference «Current trends in scientific research development»; 2025 Jan 16-18; BoScience Publisher, Boston, USA: 2025. p. 110-115. (публікація тез).

2. Шаповал Ю. С. Особливості імунного статусу у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз. The 5th International scientific and practical conference «Science in the modern world: innovations and challenges»; 2025 Jan 23-25, Perfect Publishing, Toronto, Canada: 2025. p. 73-80. (публікація тез).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ШАПОВАЛ ЮЛІЯ СЕРГІЙВНА 3465904881;
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3465904881;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F04000000E39895013DF5A005;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 13:04 28.03.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 13:04 28.03.2025;



5718211634986683

